

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1958

THÈSE

109

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Henri LECLAIR

Né le 1^{er} février 1930, à Marsac (Creuse)

Présentée et soutenue publiquement le

195

Etude

d'un nouveau cholérétique de synthèse :

LE TRIMETHOXY-4-2'-4' CHALCONE (1314 C B)

Président : M. DE GENNES, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE R. FOULON

29, RUE DEPARCIEUX, 29

1958

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du candidat : LECLAIR

Prénom : HENRI

Date de soutenance :

Numéro d'ordre :



(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque)

LECLAIR (HENRI) — Etude d'un nouveau cholérétique de synthèse : le triméthoxy-4-2'-4' chalcone (1314 CB). — Paris, Imp. R. Foulon, 1958, in-8°, 63 p., 16 graph.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1958, N°).

LECLAIR (HENRI) — Etude d'un nouveau cholérétique de synthèse : le triméthoxy-4-2'-4' chalcone (1314 CB). — Paris, Imp. R. Foulon, 1958, in-8°, 63 p., 16 graph.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1958, N°).

LECLAIR (HENRI) — Etude d'un nouveau cholérétique de synthèse : le triméthoxy-4-2'-4' chalcone (1314 CB). — Paris, Imp. R. Foulon, 1958, in-8°, 63 p., 16 graph.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1958, N°).

LECLAIR (HENRI) — Etude d'un nouveau cholérétique de synthèse : le triméthoxy-4-2'-4' chalcone (1314 CB). — Paris, Imp. R. Foulon, 1958, in-8°, 63 p., 16 graph.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1958, N°).

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1958

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Henri LECLAIR

Né le 1^{er} février 1930, à Marsac (Creuse)

Présentée et soutenue publiquement le

195

Etude

d'un nouveau cholérétique de synthèse :

LE TRIMETHOXY-4-2'-4' CHALCONE (1314 C B)

Président : M. DE GENNES, Professeur

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1958

DOYEN HONORAIRE :

M. Baudouin

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Baudouin, Bénard (H.), Brocq, Cadenat, Carnot, Chabrol, Champy, Chevassu, Debré (R.), Delbet, Donzelot, Gastinel, Guillaïn, Halphen, Harvier, Laroche (G.), Laubry, Lemaitre, Lévy-Solal, Lhermitte, Lian, Loeper, Marion, Mathieu, Mocquot, Mondor, Mulon, Olivier (E.), Richet (Ch.), Sannié, Sézary, Tanon, Velter.

DOYEN Léon BINET
Membre de l'Institut

ASSESEUR Jean VERNE

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	CORDIER (G.)
Anatomie pathologique	DELARUE (A.)
Bactériologie	FASQUELLE
Biologie appliquée à l'Education physique et aux sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Carcinologie	OBERLING (C.)
Chimie médicale	JAYLE (M.-F.)
	MÉNÉGAUX (G.)
Cliniques chirurgicales	DE GAUDART-D'ALLAINES (F.)
	MOULONGUET
	QUÉNU (J.)
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de cardiologie	MOUQUIN (M.)
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie	FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire	MONOD (R.)
Clinique de la tuberculose	BERNARD (Et.)
Clinique de neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS (D.)
Clinique de puériculture	LELONG (M.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	DEGOS (R.)
Clinique des maladies du sang	CHEVALLIER (P.)
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE (T.)
Clinique des maladies des enfants	CATHALA
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY (J.)
Clinique gynécologique	FUNCK-BRENTANO (P.)
	BARIETY
Cliniques médicales	JUSTIN-BESANÇON
	MOREAU (R.)
	DE GENNES (L.)
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition	BOULIN (R.)
	LANTUÉJOUL (P.)
Cliniques obstétricales	VARANGOT
	LACOMME (M.)
Clinique ophtalmologique	RENARD
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBIN (A.)
Clinique physio-pathol. des problèmes alimentaires	HAMBURGER
Clinique psychiatrique infantile	HEUYER (C.)
Clinique rhumatologique et sociale	COSTE (F.)
Clinique stomatologique	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale	SÉNÈQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique	FÉY (B.)

MM.

Embryologie	GIROUD (A.)
Génétique médicale	LAMY (M.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	SOULIÉ
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et clinique de la première enfance	TURPIN
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (C.)
Médecine du Travail	DESOLLE (H.)
Médecine légale	PIÉDELIEVRE (R.)
Parasitologie et histoire naturelle médicale	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	SICARD
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	LENÈGRE (J.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale .. (chaire à titre personnel)	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	BARIÉTY (M.)
Pathologie et thérapeutiques générales	GARCIN (J.)
Pédiatrie sociale	MARIE (J.)
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD (R.)
Physico-chimie médicale (chaire à titre personnel) ..	DOGNON (A.)
Physiologie	BINET (L.)
Physique médicale	STROHL (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale	PATEL (J.)
Thérapeutique	BROUET

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

MM.

Anatomie	{ DELMAS (A.) <i>pr. s. ch.</i> DEBEYRE (J.) OLIVIER CABROL
Anatomie pathologique	{ GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) <i>pr. s. ch.</i> BUSSER (F.) GOUYGOU (Ch.)
Bactériologie	{ NÉVOT (A.) CHRISTOL
Biochimie médicale	{ ETTORI (J.) <i>pr. s. ch.</i> POLONOVSKI (J.) SCHAPIRA DESGREZ (P.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Dermato- syphiligraphie	DUPERRAT (F.)
Embryologie	TÜCHMANN
Histologie	{ BULLIARD (H.) <i>pr. s. ch.</i> COUJARD
Hydrologie	CORNET
Hygiène	{ BOYER (J.) <i>pr. s. ch.</i> DEPARIS (M.) <i>pr. s. ch.</i>
Maladies infectieuses	BASTIN
Médecine légale et du travail	{ DEROBERT (L.) <i>pr. s. ch.</i> GAULTIER (M.) HADENGUE (A.) ALBAHARY
Neurochirurgie	DAVID (M.)
Neurologie	LHERMITTE
Obstétrique	{ GRASSET (J.) LEPAGE (F.) MERGER (R.)

MM.

Obstétrique	{ MORIN (P.) RAVINA (J.) LELORIER ROBEY
Ophtalmologie	{ DESVIGNES (P.) BRÉGEAT
Orthopédie	JUDET (R.)
Oto-rhino- laryngologie	{ AUBRY (M.) MADURO (M.)
Parasitologie	{ CHABAUD (A.) BRUMPT (L.) ABOULKER (P.) BAUMANN (J.) GOSSET (J.) LAURENCE (G.) LORTAT-JACOB (J.) OLIVIER (Cl.) POILLEUX (F.) VERNE (J.-M.) BARCAT CAUCHOIX DUBOST FAUREL FLABEAU GERMAIN MATHEY THOMERET
Pathologie chirurgicale	{ BARCAT CAUCHOIX DUBOST FAUREL FLABEAU GERMAIN MATHEY THOMERET
Pathologie expérimentale	{ MAURICE LOEPER (J.) BERNARD (J.) BOUDIN (G.) CASTAIGNE (P.) CONTE (M.) DOMART (A.)

	MM.		MM.
Pathologie médicale	LAMOTTE (M.)	Physiologie	BARJETON (D.) <i>pr. s. ch.</i>
	LAROCHE (Cl.)		PARROT (J.) <i>pr. s. ch.</i>
	MILLIEZ (P.)		DEJOURS (P.)
	PÉQUIGNOT (H.)	Physique médicale	DJOURNO (A.) <i>pr. s. ch.</i>
	PERRAULT (M.)		GOUGEROT (L.) <i>pr. s. ch.</i>
	RAMBERT (P.)	Pneumo- phtisiologie . . .	KREIS (B.)
	THIEFFRY (St.)		
	TURIAF (J.)	Psychiatrie	BARUK
	BOUVIER		PICHOT
	BRICAIRE	Psychiatrie infantile	MICHAUX (Z.)
Pédiatrie	BRISAUD		
	DEROT	Rhumatologie . .	DELBARRE
	MALREZ		
	ROYER	Stomatologie . .	CHAPUT (Mme A.)
Pharmacologie . .	WOLFROMM		CERNÉA (P.)
	JOSEPH (R.)	Thérapeutique . .	CHASSAGNE
	POLONOVSKI (Cl.)		PERRAULT
	MOZZICONACCI	Urologie	KUSS (R.)
	CHEYMOL (J.) <i>pr. s. ch.</i>		
	LÉVY (Mlle J.) <i>pr. s. ch.</i>		

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

	MM.		MM.
Clinique chirurgicale	AMELINE (A.)	Clinique médicale	KOURILSKY (R.)
	HUGUIER (J.)		MARCHAL (G.)
	LÉGER (L.)	Clinique obstétricale . . .	ESCALLE (G.)
	PADOVANI (P.)		MAYER (M.)
	ROUX (M.)	Clinique ophtalmologique	OFFRET (G.)
	RUDLER (J.C.)		
Clinique médicale	DREYFUS (Gilbert)	Clinique urologique	COUVELAIRE (R.)
	HAGUENAU (M.) <i>pr.s.ch.</i>		

Secrétaire général de la Faculté M. MOREL (J.)
 Secrétaire Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur, chargé de la direction M. le Docteur HAHN (A.)
 Conservateur Mlle GOICHON
 Bibliothécaires } Milles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.),
 LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MES GRANDS-PARENTS

A MES PARENTS

A MA FEMME

A MES DEUX FILLES
FRANÇOISE ET GENEVIÈVE

A MES SŒURS

A MES BEAUX-PARENTS

A TOUTE MA FAMILLE

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR DE GENNES

Professeur de la Chaire de Clinique Médicale
à l'Hôpital Broussais

Médecin des Hôpitaux

Commandeur de la Légion d'Honneur

*Qui nous a fait l'honneur de bien vouloir
accepter la présidence du jury de notre
thèse.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ BRUNAUD

A MONSIEUR LE DOCTEUR GAJDOS

*Qui ont bien voulu nous autoriser à faire
part de leurs travaux.*

INTRODUCTION

De temps immémorial, des drogues cholérétiques et cholagogues ont été employées empiriquement contre les grandes affections du foie et les troubles complexes et variés que nous appelons aujourd'hui symptômes d'insuffisance hépatique.

Si HIPPOCRATE employait déjà la bile de taureau, c'est le monde des plantes surtout qui a fourni à l'homme ses premiers remèdes pour les affections du foie.

— DIOSCORIDE signale l'action du romarin et de la camomille sur la jaunisse. Il recommande, ainsi que PLINÉ et GALIEN, l'asperge pour combattre les « obstructions du foie ».

— L'artichaut, le cardon et leur ancêtre commun, le cardon sauvage, étaient connus également des Grecs et des Latins, mais ne furent mis à profit que vers le ^{xiv}^e siècle et surtout au ^{xviii}^e par CHOMEL. Ils étaient employés contre l'ictère et « propres à déboucher les obstructions du foie et des reins ».

— Au ^{xviii}^e siècle également, le pissenlit est employé contre les calculs biliaires par certains médecins.

— Les courges, avant d'avoir vu reconnaître leurs propriétés tœnituges, étaient employées pour chasser la bile et comme laxatif, depuis DIOSCORIDE.

— Fraise, groseille, citron ont été utilisés contre l'ictère : le dernier étant particulièrement en faveur auprès d'AVICENNE.

— La chélidoine a été employée de tout temps dans les états biliaires.

— Le curcuma est utilisé en Europe occidentale depuis le ^{xvii}^e siècle. Le boldo, introduit en France en 1869, devint vite un remède courant des troubles hépatiques.

On pourrait citer encore des dizaines de plantes qui furent à une époque ou à une autre, employées dans les troubles hépatiques. Cette phytothérapie n'a pas perdu toute son importance aujourd'hui, des

études scientifiques récentes ayant précisé certaines des propriétés de plantes employées autrefois empiriquement (effets cholérétiques et cholagogue en particulier).

A côté de ces drogues d'origine animale ou végétale, les sels alcalins, de soude en particulier, sont depuis longtemps utilisés comme stimulants de la fonction biliaire.

— Le sulfate de soude est un des plus actifs de la série.

— Le salicylate de soude, longtemps considéré comme très actif, a vu par la suite son action controversée.

— On peut citer également le bicarbonate et le citrate de soude.

Ces sels de soude ne semblent avoir qu'une action cholagogue, sans effets cholérétiques.

Les sels de mercure ont eu également leur place dans le traitement de l'insuffisance hépatique ; CHAUFFARD appelait le calomel la « digitale du foie ». Si l'action diurétique de ce produit est incontestable, son action sur la sécrétion biliaire est plus discutée aujourd'hui.

— Les sels de magnésie ont été également utilisés comme excitants de la sécrétion biliaire, le sulfate en particulier. Ce corps n'a qu'une action cholagogue.

— Plus récemment, les peptones se sont révélées avoir un effet cholagogue et cholérétique.

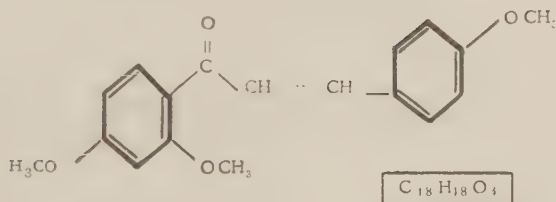
A côté des médications traditionnelles, des substances de synthèse ont fait, depuis quelques années, leur apparition dans l'arsenal thérapeutique.

Bien que les anciens médicaments aient largement bénéficié des progrès de la science (préparation d'extraits purifiés, stables, exactement dosés), les nouvelles venues font réaliser chaque jour de sensibles progrès à la thérapeutique.

En ce qui concerne les cholérétiques, un des derniers nés, le TRIMÉTHOXY-4-2'-4' CHALCONE (1314 CB) se caractérise par son action puissante et prolongée ainsi que par sa très faible toxicité.

PROPRIETES CHIMIQUES ET PHYSIQUES

FORMULE DEVELOPPEE



POIDS MOLECULAIRE

PM = 298,34.

COMPOSITION ANALYTIQUE

C = 72,48.

H = 6,04.

O = 21,48

CARACTERES PHYSIQUES

— Poudre cristalline jaune pâle, d'odeur agréable, rappelant celle de l'aubépine.

F inst. : 88-89° C (Corr.).

E 1 mmHg : 220° C.

— Solubilité :

Eau : pratiquement insoluble.

Alcool 95° à froid : très peu soluble.

Alcool 95° à chaud : soluble.

Huile : soluble.

TOXICITE

I. — TOXICITÉ AIGÜE

Administré chez la souris, par voie sous-cutanée, en solution dans l'huile d'olive, le 1314 CB s'est montré toxique à partir de 7 g/kg de poids vif.

Chez le chien, la dose de 100 mg/kg par voie intra-musculaire ou intra-veineuse n'a donné lieu à aucune réaction générale ou locale.

II. — TOXICITÉ CHRONIQUE

Chez la souris, l'administration sous-cutanée de 700 mg/kg de 1314 CB pendant vingt et un jours (dose totale 15 g/kg) ne s'est pas révélée toxique. L'administration de 1.670 mg/kg pendant dix jours (dose totale 16,7 g/kg) a provoqué une mortalité de 70 %. On a constaté alors au niveau du foie une légère congestion et des phénomènes de nécrose. Au niveau du rein, une néphrite parenchymateuse avec atteinte des tubes contournés et rétraction des pelotons vasculaires des glomérules.

Chez le lapin, l'administration buccale de 250 mg par animal et par jour pendant dix jours (dose totale 1 g/kg) n'a révélé aucun signe de toxicité.

Chez le chien, l'administration buccale pendant dix jours d'une dose variant entre 1 et 2 grammes par animal (dose totale 2 g/kg) n'a provoqué aucun phénomène toxique observable. Les examens hématologiques pratiqués en cours d'expérience n'ont montré aucune modification de la formule sanguine.

III. — ADMINISTRATION PROLONGÉE

A un lot de 10 rats, pesant environ 100 g, 50 mg/kg de 1314 CB ont été administrés chaque jour, pendant plus de 400 jours.

Chaque jour, les animaux étaient pesés, et la courbe de croissance obtenue est absolument superposable à celle des sujets témoins.

Toutes les deux semaines pendant les trois premiers mois, puis ensuite tous les mois, ont été mesurés le nombre d'hématies et la teneur en Hb, le nombre de leucocytes et la formule leucocytaire ; les mêmes documents ont été recueillis sur des rats témoins. De la comparaison des résultats, il ressort que le 1314 CB n'exerce aucune influence, ni sur les hématies, ni sur la lignée blanche.

PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES

ACTION SUR LA SÉCRÉTION BILIAIRE

L'activité cholérétique du 1314 CB a été testée sur le chien et le lapin.

Dans une étude faite sous les auspices de la Commission des Essais de Médicaments, le Docteur GAJDOS a obtenu les résultats suivants :

LAPINS

Chez 4 lapins anesthésiés à l'éther, une sonde en polyéthylène a été introduite dans la vésicule biliaire, après ligature du cholédoque. En outre, une sonde à demeure a été placée dans la vessie. La bile a été recueillie de demi-heure en demi-heure et l'urine toutes les deux heures. Deux heures après l'opération, 2 à 6 mg du produit en solution huileuse ont été injectés par voie intra-musculaire.

Ces expériences sur le lapin ont permis d'établir une petite action cholérétique, sans action cholagogue.

CHIENS

Plus intéressante a été l'étude de l'action du 1314 CB chez le chien, animal carnivore.

Chez 6 chiens anesthésiés au chloralose, après exclusion de la vésicule biliaire, une sonde en polyéthylène a été introduite dans le cholédoque. La bile a été recueillie, à intervalles réguliers pendant une heure et demie, avant l'injection du produit, et pendant les quatre à cinq heures suivantes. 20 mg de produit par kg de poids ont été injectés directement dans le duodénum.

Les résultats suivants ont été obtenus :

- Chien n° 1 : Le débit biliaire augmente deux heures après l'administration du produit. On note également la hausse de la teneur de la bile en pigment (*graphique 1*).
- Chien n° 2 : L'action du produit est manifeste sur le débit biliaire ainsi que sur la teneur de la bile en pigment (*graphique 2*).
- Chien n° 3 : Augmentation nette du débit biliaire et de l'excrétion pigmentaire.
- Chien n° 4 : Hausse plus faible, mais nette du débit et, de l'excrétion pigmentaire (*graphique 3*).
- Chien n° 5 : Action très nette sur le débit biliaire. Faible augmentation de la teneur de la bile en pigment.
- Chien n° 6 : Action stimulante biphasique sur le débit biliaire. Légère hausse de l'excrétion pigmentaire (*graphique 4*).

Des résultats comparables ont été obtenus dans une étude antérieure, par le Professeur agrégé BRUNAUD.

Le produit 1314 CB a été administré à des chiens anesthésiés au chloralose, sur lesquels avait été pratiquée une fistule du cholédoque avec ligature du canal cystique de façon à recueillir exclusivement la bile d'origine hépatique. Le produit a été administré au moment où l'action du chloralose sur la sécrétion biliaire semblait épuisée ; si une nouvelle injection de chloralose s'est montrée absolument nécessaire pendant la durée d'action du produit en expérience, elle a été indiquée sur les courbes de cholérèse.

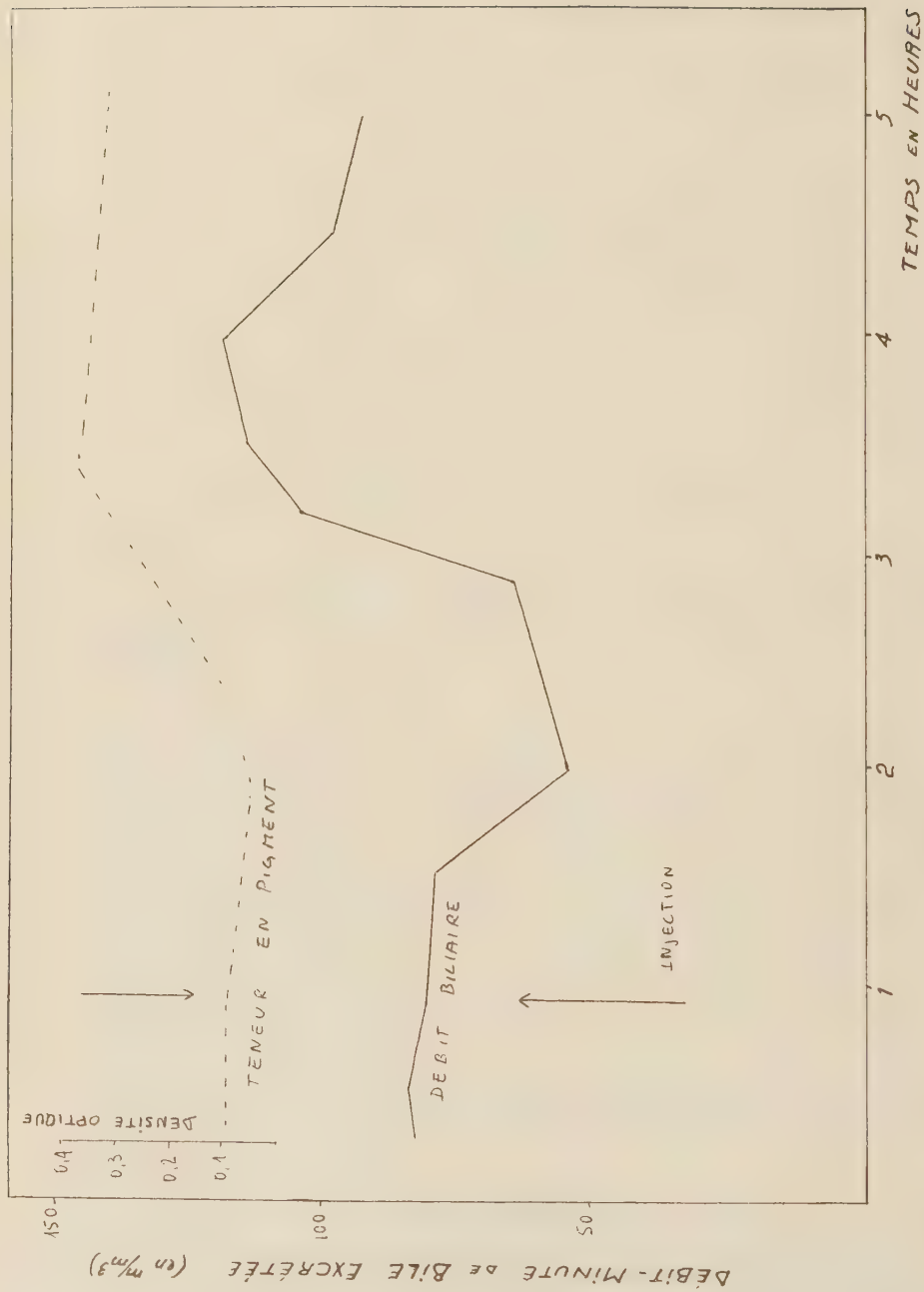
La lecture du volume excrété était faite toutes les quinze minutes.

Pour les administrations par voie intra-musculaire, le produit 1314 CB a été mis en solution dans l'huile d'olive neutralisée à la concentration de 20 ou 30 mg/cm³.

Pour l'administration par voie digestive, la solution huileuse du produit a été émulsionnée dans un volume de bile fraîche double de celui de l'huile, puis introduite directement dans le duodénum. En effet, du fait de la dérivation biliaire, l'absorption d'un corps uniquement liposoluble risque de ne pas se produire dans l'intestin grêle.

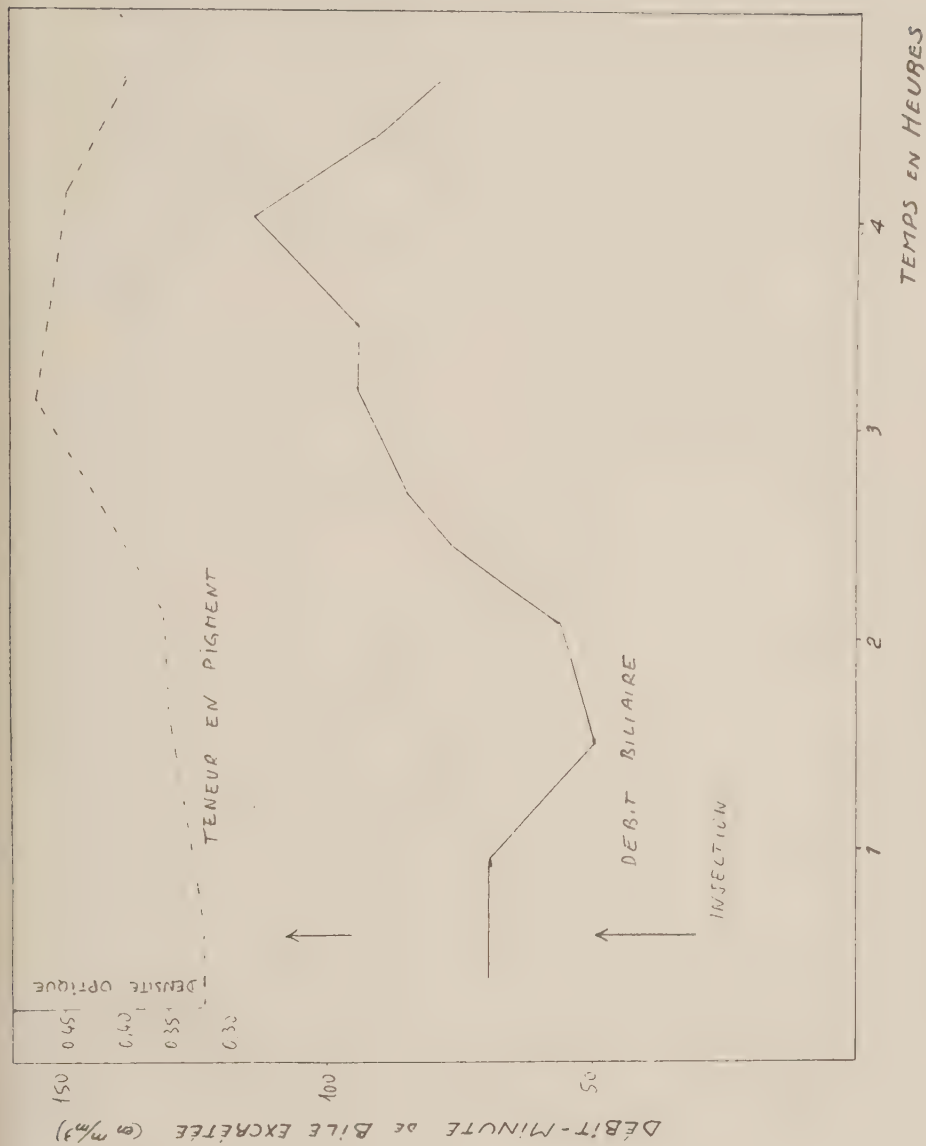
1. EXPERIENCES TEMOINS

Sur des sujets d'expérience, l'évolution spontanée de la sécrétion biliaire a été vérifiée, ainsi que l'influence éventuelle des excipients utilisés.



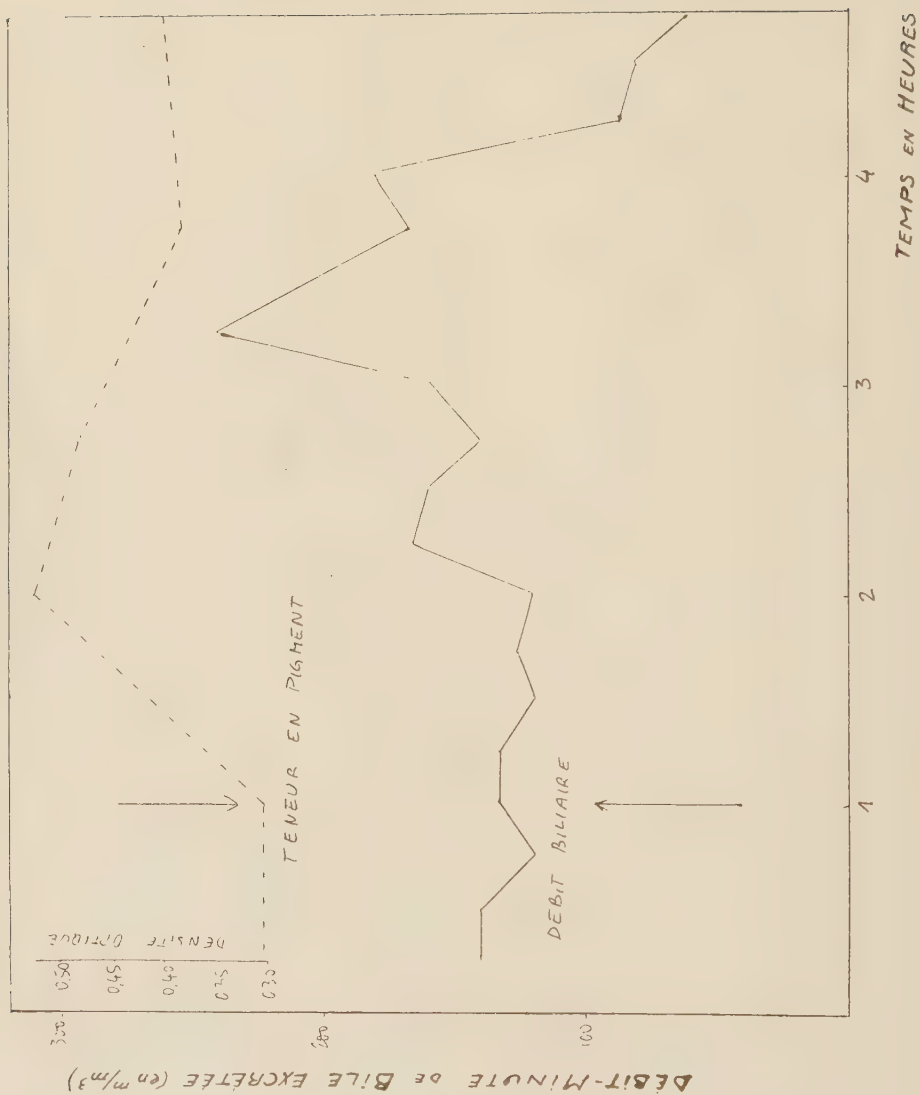
GRAPHIQUE 1 (Chien n° I)

Injection intraduodénale de 1314 CB (20 mg/kg)



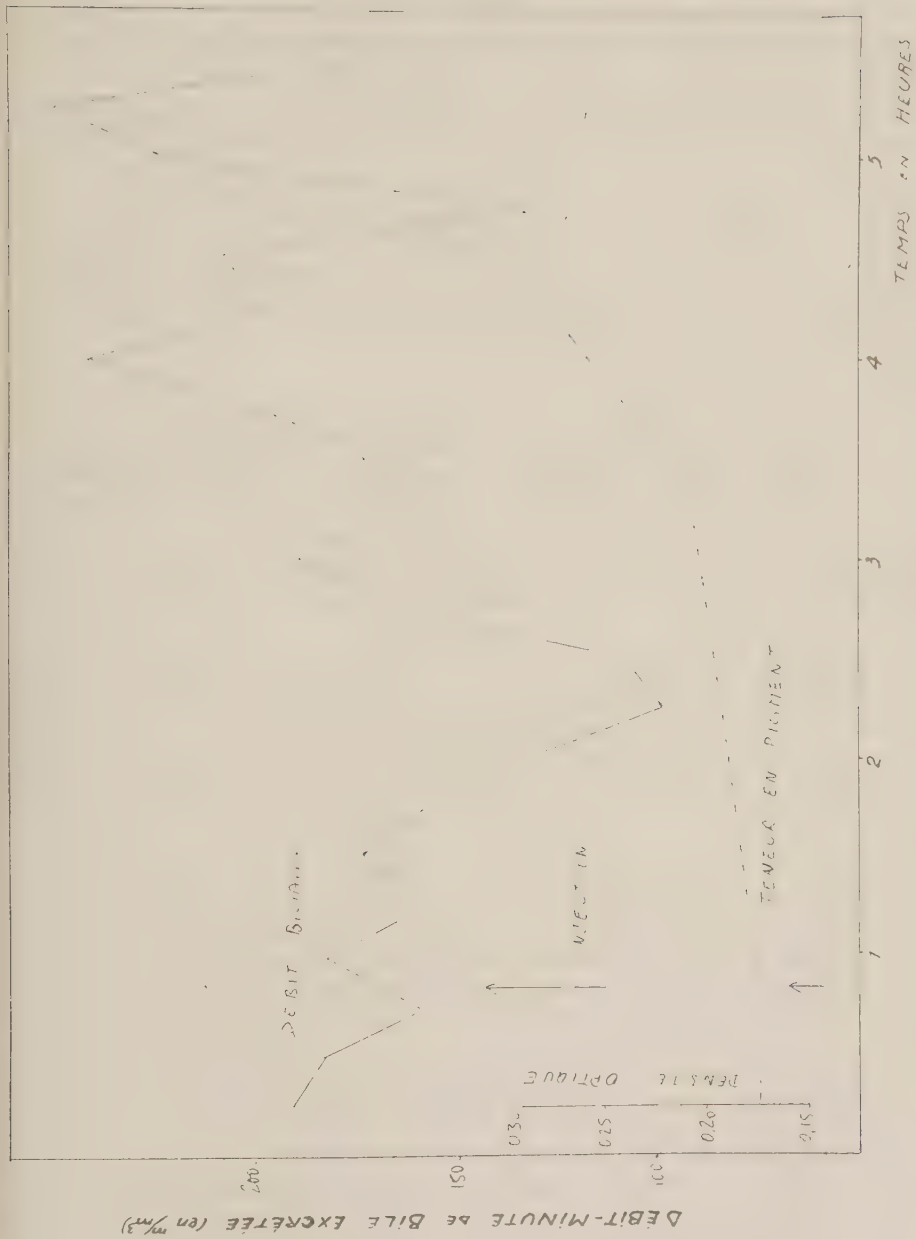
GRAPHIQUE 2 (Chien n° II)

Injection intraduodénale de 1314 CB (20 mg/kg)



GRAPHIQUE 3 (Chien n° IV)

Injection intraduodénale de 1314 CB (20 mg/kg)



GRAPHIQUE 4 (Chien n° VI)

C'est ainsi que de l'huile d'olive a été injectée par voie I.M. à 6 chiens, à doses variables ($0,25 \text{ cm}^3/\text{kg}$ à $1 \text{ cm}^3/\text{kg}$), et qu'un mélange d'huile d'olive + bile fraîche a été administré par voie intra-duodénale à 6 autres chiens. De l'ensemble de ces expériences, il ressort que dans tous les cas, on assiste à une décroissance progressive de la sécrétion biliaire, sans jamais observer d'augmentation.

2. EFFETS DU 1314 CB PAR VOIE INTRAMUSCULAIRE

Le produit a été administré par voie I.M. en solution dans l'huile d'olive, à 15 chiens, à doses diverses. Les résultats suivants ont été obtenus :

a) $0,5 \text{ mg/kg}$: 2 chiens

- Chien n° 74 (*graphique 5*) : Augmentation progressive du débit biliaire. Trois heures après, nouvelle injection de chloralose, qui provoque une cholérèse plus intense et plus durable que celle provoquée habituellement par le chloralose.
- Sur le chien n° 86, après une heure de latence : Augmentation de la sécrétion durant 75 minutes.

b) 1 mg/kg : 3 chiens

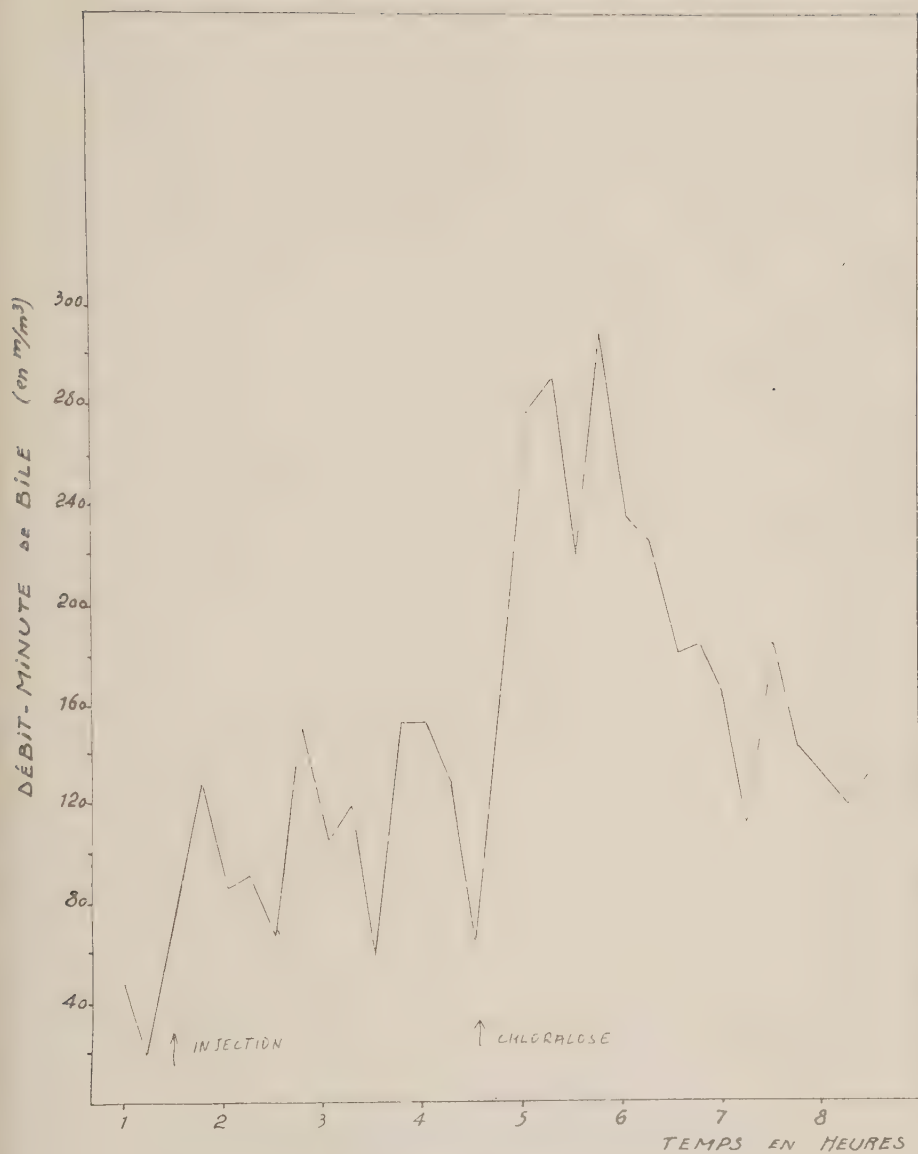
- Chien n° 71 (*graphique 6*) : Effet sécrétoire net, qui n'était pas terminé lorsque le sujet s'est réveillé.
- Sur les chiens n°s 75 et 89 : Augmentation plus fugace de la sécrétion.

c) 2 mg/kg : 5 chiens

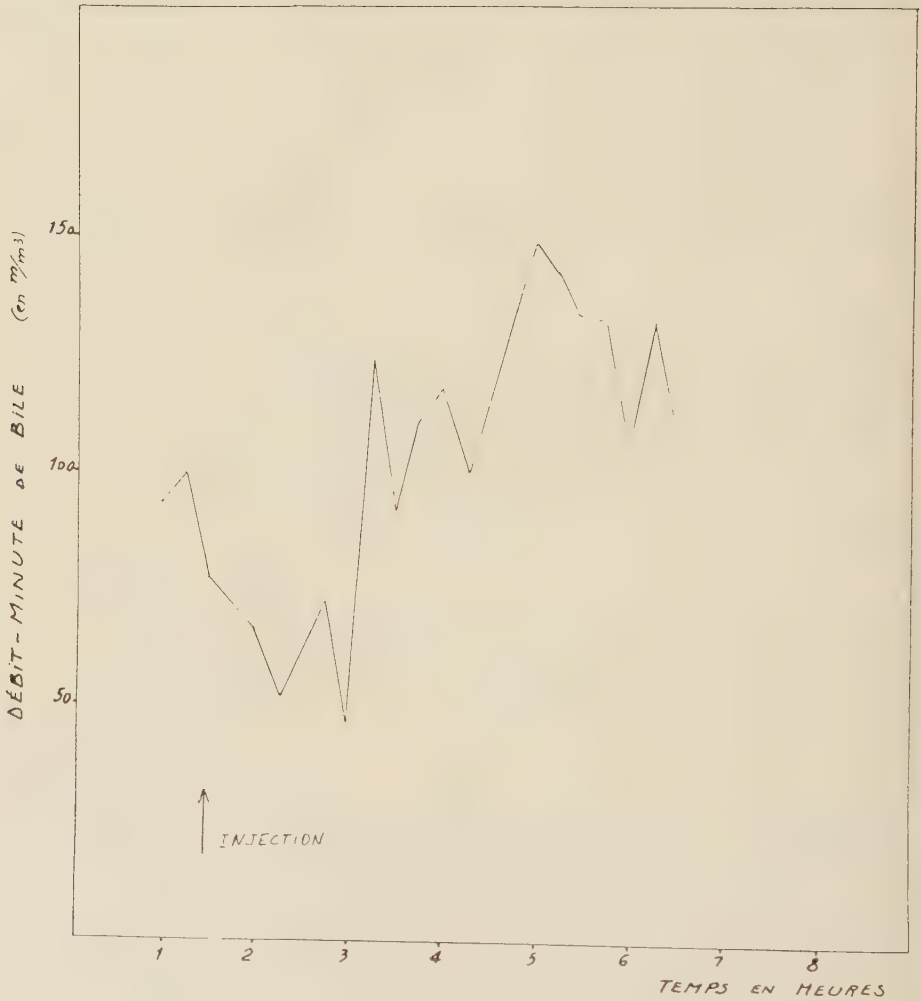
- Chien n° 76 : Pas d'augmentation nette de la sécrétion biliaire.
- Chien n° 88 (*graphique 7*) : Après un temps de latence de 2 h 30, la sécrétion s'élève pendant plus de 4 heures.
- Chien n° 108 (*graphique 7*) : Manifeste également une hypersécrétion très durable.
- Chien n° 110 : Hypersécrétion qui dure 135 minutes.
- Chien n° 111 : Action cholérétique un peu plus faible.

d) 5 mg/kg : cette dose a été injectée à 3 chiens

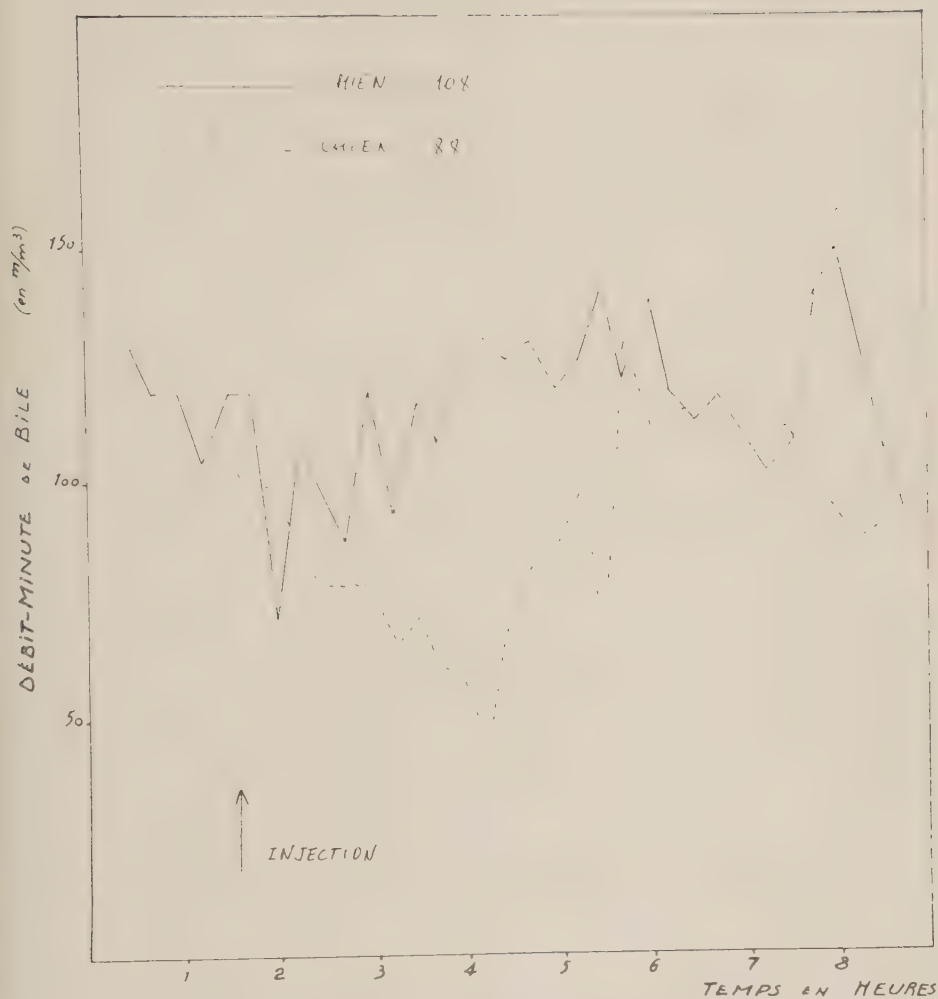
- Chien n° 72 : Hypersécrétion durant plus d'une heure.
- Chien n° 109 (*graphique 8*) : Augmentation de la sécrétion après 1 h 30 qui se poursuit plus de 5 heures.
- Chien n° 112 (*graphique 8*) : Hypersécrétion qui dure environ 4 heures.



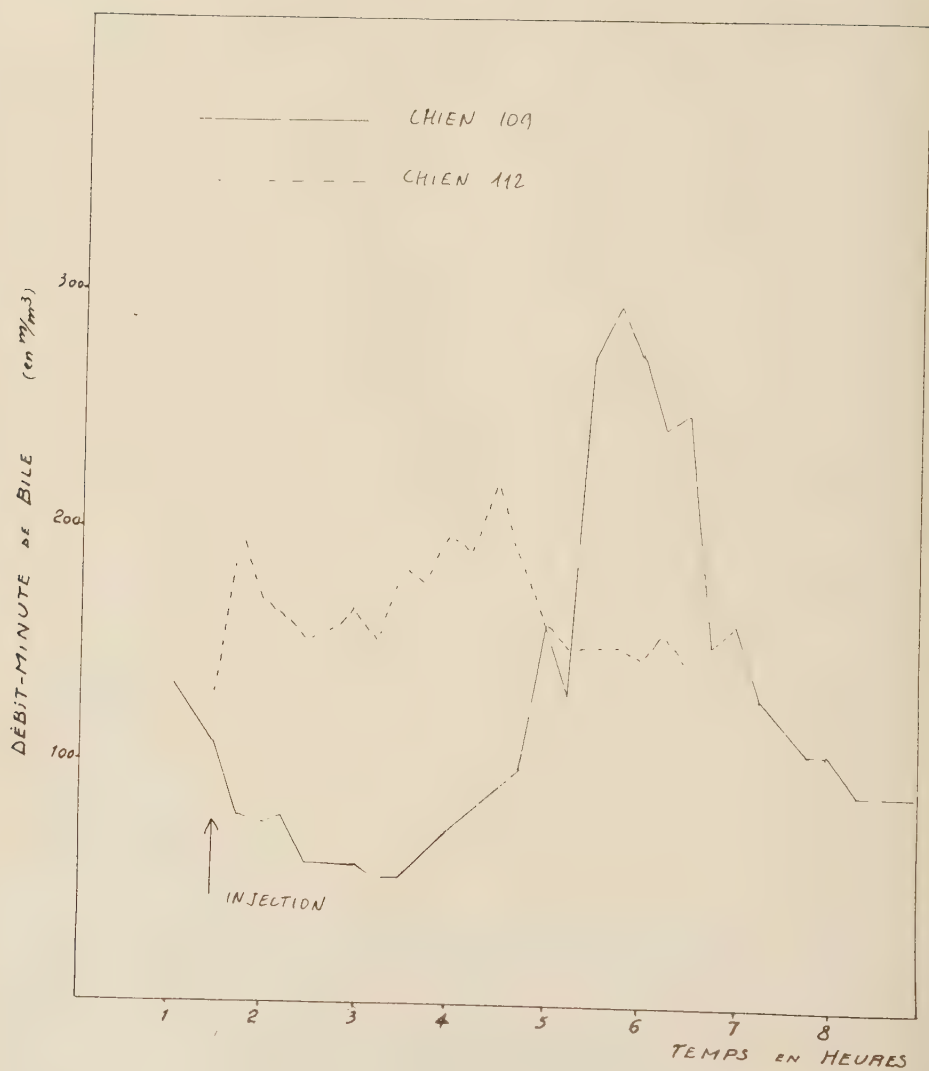
GRAPHIQUE 5 (Chien n° 74)
Injection intramusculaire de 1314 CB (0,5 mg/kg)



GRAPHIQUE 6 (Chien n° 71)
Injection intramusculaire de 1314 CB (1 mg/kg)



GRAPHIQUE 7 (Chiens n^{os} 88 et 108)
Injection intramusculaire de 1314 CB (2 mg/kg)



GRAPHIQUE 8 (Chiens n^{os} 109 et 112)
Injection intramusculaire de 1314 CB (5 mg/kg)

e) 10 mg/kg : 2 chiens

- Chien n° 113 (*graphique 9*) : Hypersécrétion durant 3 heures.
- Chien n° 73 : Hypersécrétion du même genre, mais plus précoce.

3. EFFETS DU 1314 CB PAR VOIE INTRADUODENALE

Le produit a été administré dans l'huile d'olive émulsionnée par deux fois son volume de bile fraîche.

Douze chiens ont reçu les doses suivantes :

a) 5 mg/kg : 3 chiens

- Chien n° 78 : Après un temps de latence de 2 heures, hypersécrétion se poursuivant plus de 2 heures.
- Chien n° 85 (*graphique 10*) : Hypersécrétion se poursuivant 90 minutes après un temps de latence de 1 h 30.
- Chien n° 167 (*graphique 10*) : Sécrétion très augmentée après 1 h 30. Une injection de chloralose se superpose à l'action du 1314 CB ; au total, l'action se poursuit environ 4 heures.

b) 10 mg/kg : 5 chiens

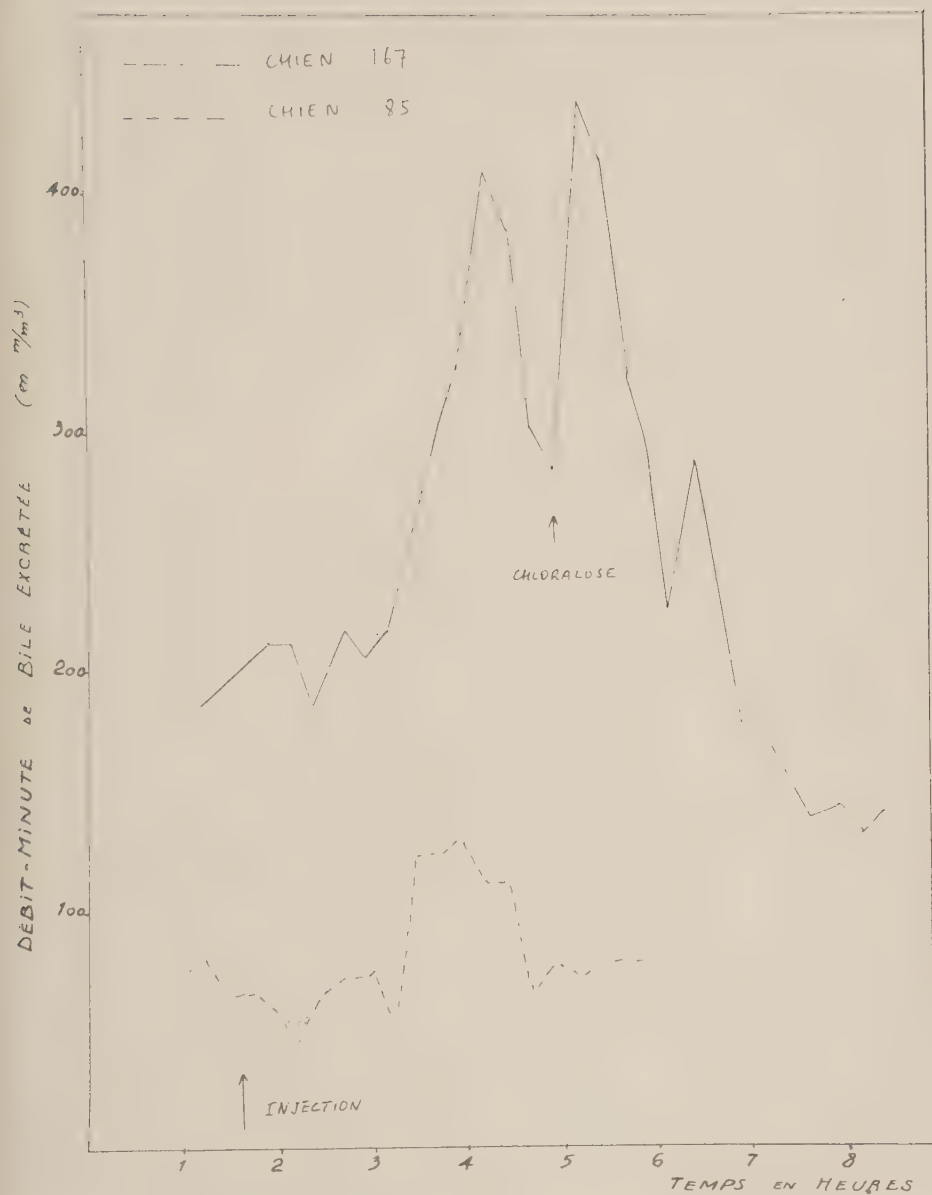
- Chien n° 90 (*graphique 11*) : Sécrétion accrue régulièrement. Le réveil de l'animal au bout de 2 h 45 arrête l'expérience, alors que l'intensité de la sécrétion n'a pas encore diminué.
- Chiens n°s 164 et 165 : Présentent des phases d'hypersécrétion qui durent respectivement 2 h et 1 h 30.
- Chien n° 168 (*graphique 11*) : Présente une très forte hypersécrétion qui dure 150 minutes.
- Chien n° 169 : Hypersécrétion pendant 4 heures, 2 h 15 après l'injection.

c) 20 mg/kg : 3 chiens

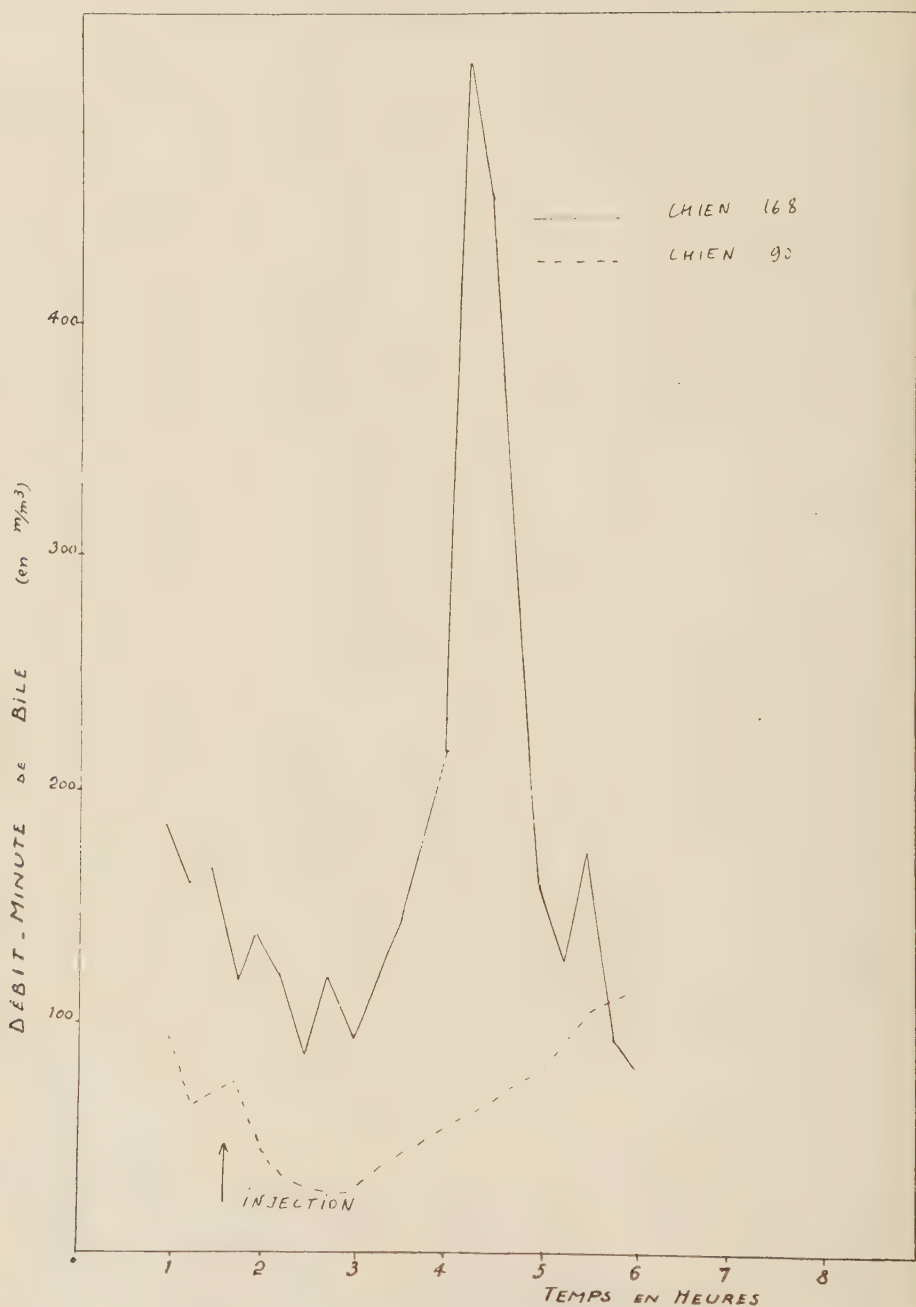
- Chien n° 84 (*graphique 12*) : présente, après un temps de latence de 1 heure, une période d'hypersécrétion qui dure près de 5 heures.
- Chien n° 91 (*graphique 12*) : Temps de latence très long (3 h 45), puis forte hypersécrétion qui dure lorsque le chien se réveille.
- Chien n° 166 : Hypersécrétion fugace puis, après 2 heures, hypersécrétion durable qui n'est pas terminée au réveil de l'animal.



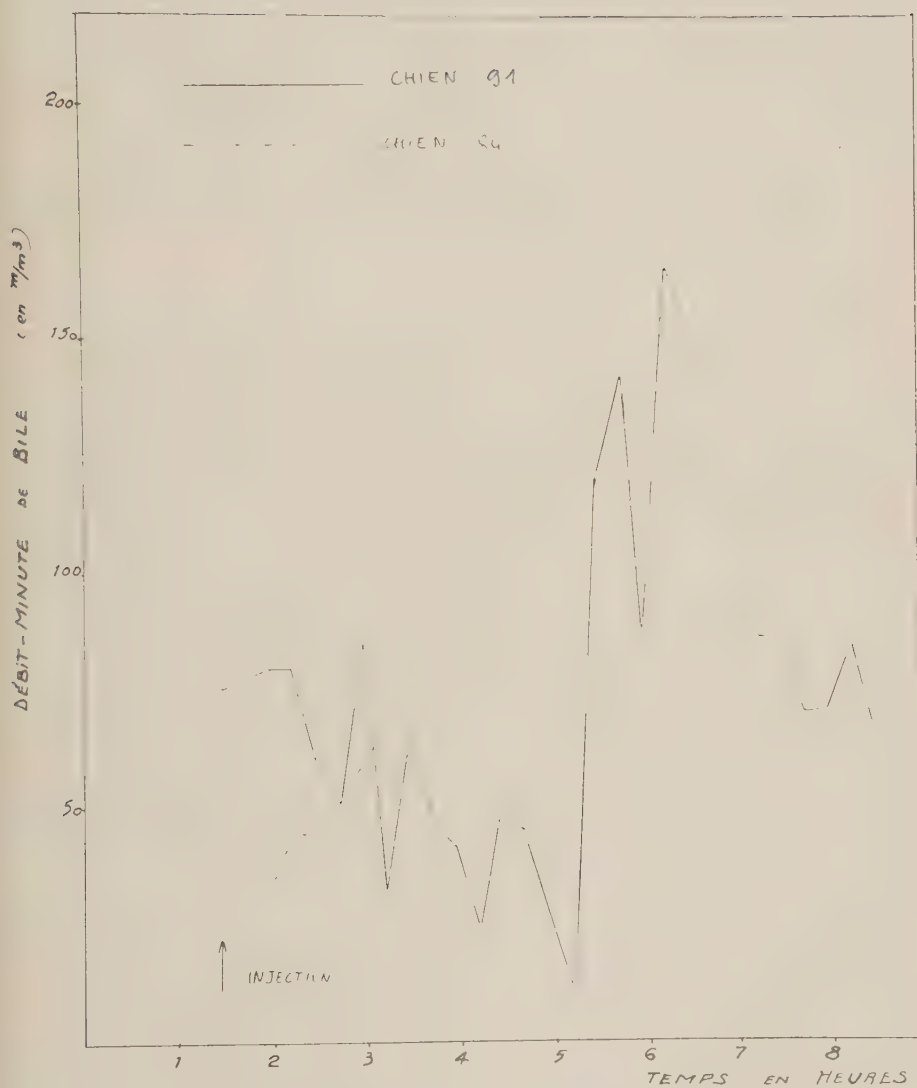
GRAPHIQUE 9 (Chien n° 113)
Injection intramusculaire de 1314 CB (10 mg/kg)



GRAPHIQUE 10 (Chiens n^{os} 85 et 167)
Injection intraduodénale de 1314 CB (5 mg/kg)



GRAPHIQUE N° 11 (Chiens n°s 90 et 168)
Injection intraduodénale de 1314 CB (10 mg/kg)



GRAPHIQUE 12 (Chiens n^{os} 84 et 91)
Injection intraduodénale de 1314 CB (20 mg/kg)

d) 40 mg/kg

- Chez le chien n° 92 (le seuil qui ait reçu cette dose) : On observe une pointe intense de sécrétion 45 minutes après l'administration.

ACTION SUR LA SÉCRÉTION RÉNALE

Comme son activité cholérétique, l'action diurétique du 1314 CB a été testée chez le lapin et chez le chien.

LAPINS

Le Docteur GAJDOS a noté chez les 4 lapins qu'il avait soumis à l'expérience, un effet diurétique net. Rappelons que chez ces animaux, anesthésiés à l'éther, une sonde à demeure est placée dans la vessie et l'urine recueillie toutes les deux heures. Deux heures après l'opération, 2 à 6 cm³ du produit en suspension huileuse sont injectés par voie I.M.

- Lapin n° 1 (2.500 g) : Reçoit 2 cm³ de produit. Volume des urines recueillie pendant les 2 heures précédant l'injection de 1314 CB = 6 cm³. Volume recueilli les 2 heures suivantes = 12 cm³.
- Lapin n° 2 (2.350 g) : Injection de 2,5 cm³ de 1314 C.B. 2,5 cm³ d'urine pendant les 2 heures précédant l'injection. 12 cm³ pour les 2 heures suivantes.
- Lapins n°s 3 et 4 : Reçoivent respectivement 4 et 6 cm³ de produit. Action diurétique nette, comparable à celle exercée chez les deux premiers lapins.

CHIENS (TRAVAUX DU PROFESSEUR AGRÉGÉ BRUNAUD)

L'activité du 1314 CB a été testée par deux méthodes :

1. MÉTHODE DE DIURÈSE SPONTANÉE

Sur des chiens anesthésiés au chloralose, on pratique une fistule de deux uretères ; l'urine est recueillie dans une éprouvette graduée et le volume sécrété lu toutes les quinze minutes.

2. MÉTHODE DE DIURÈSE ENTRETENUE

Sur des sujets préparés de la même façon, on cherche à maintenir un niveau de sécrétion rénale plus élevé que chez les sujets précédents. Dans ce but, on injecte par voie I.V., toutes les quinze minutes, un volume de liquide de Tyrode (ou de solution de chloralose s'ils se réveillent) égal à 0,10 % de leur poids vif. Dans ce cas, le 1314 CB est injecté seulement au moment où l'excrétion rénale est stabilisée.

Chez tous les sujets, l'administration du produit est faite par voie I.M. en solution dans l'huile d'olive neutralisée à la concentration de 20 ou 30 mg/cm³.

Les résultats suivants ont été obtenus avec diverses doses :

a) 2 mg/kg

Cette dose a été testée sur 6 chiens :

- 3 en diurèse spontanée ;
- 3 en diurèse entretenue.

Chez tous les animaux, après un temps de latence variable, une augmentation nette de la sécrétion urinaire a été observée, pendant des périodes allant de trois à cinq heures.

b) 3 mg/kg

Même constatations chez le chien n° 120, en diurèse entretenue (*graphique 13*), après un temps de latence de deux heures, le débit urinaire augmente et reste élevé pendant trois heures.

c) 5 mg/kg

Dose injectée à 5 chiens.

— Chez l'un d'eux, en diurèse spontanée, l'action diurétique éventuelle est masquée par une réanesthésie au chloralose.

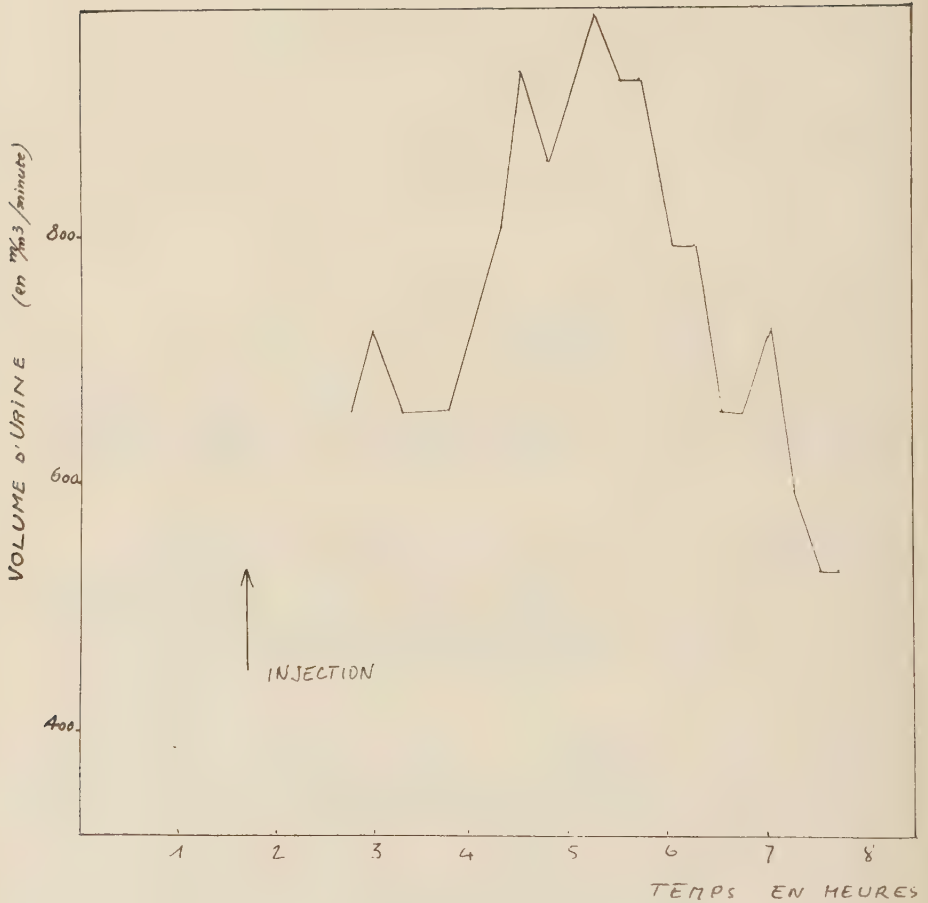
— Chez les autres animaux (un en diurèse spontanée, 3 en diurèse entretenue), des résultats comparables au précédent sont observés.

d) 10 mg/kg

Dose testée sur 2 chiens.

- 1 en diurèse entretenue ;
- 1 en diurèse spontanée.

Même activité diurétique que précédemment.



GRAPHIQUE 13 (Chien n° 120)
Injection intramusculaire de 1314 CB (3 mg/kg)

ACTION SUR LES SYSTÈMES DE LA VIE VÉGÉTATIVE

Quatre chiens ont reçu 5 à 20 mg kg de produit par voie I.M., en solution dans l'huile d'olive neutralisée.

1. ACTION SUR L'APPAREIL CARDIOVASCULAIRE

Aucune action, immédiate ou tardive, n'a été observée sur la tension artérielle. Pas de variation de la fréquence cardiaque.

2. ACTION SUR LE SYSTEME NERVEUX VEGETATIF ET LES MEDiateURS CHIMIQUES

Aucune modification des effets cardiaques de l'excitation du bout périphérique du pneumogastrique.

Aucune modification des effets, sur la tension artérielle, des injections I.V. d'acétylcholine ou d'adrénaline.

3. ACTION SUR LA MOTRICITE DIGESTIVE

Pas de modification de la motricité du jéjunum et du côlon des chiens en expérience.

D'autre part, sur les divers chiens testés en vue de l'action cholérétique ou diurétique, et sur les rats soumis à l'administration prolongée de 1314 CB, aucun signe de désordre digestif n'a été observé.

4. ACTION SUR LA RESPIRATION

Aucune modification significative de l'amplitude ou de la fréquence des mouvements respiratoires.

COMPARAISONS DES PROPRIETES DU 1314 CB ET DE DIVERSES SUBSTANCES CHOLERETIQUES

Les propriétés expérimentales du 1314 CB ont été comparées avec celles de certaines autres substances cholérétiques, naturelles ou de synthèse.

Les recherches (Professeur agrégé BRUNAUD) ont été faites sur le chien anesthésié au chloralose, porteur d'une fistule du cholédoque, et avec vésicule biliaire exclue par ligature du canal cystique.

Ces travaux peuvent être ainsi résumés :

1. BOLDINE AMORPHE

Administrée par voie intraduodénale aux doses de 0,2 à 1 mg/kg à 9 chiens.

— Temps de latence plus court : 8 à 10 minutes.

— Effet cholérétique plus faible (pourcentage maximum d'augmentation du débit : 20 à 85 %).

— Activité moins durable : 45 à 150 minutes (les 2 chiens ayant reçu 1 mg/kg ont été sacrifiés à la 75^e minute).

2. EXTRAIT INJECTABLE D'ARTICHAUT

La solution à 2 % d'extrait injectable de *Cynara scolymus* a été administrée par voie I.V. aux doses de 2 à 50 mg par kg à 6 chiens.

— Les chiens ayant reçu respectivement 5 et 10 mg par kg sont morts 40 minutes après l'injection.

— Temps de latence un peu plus court : 55 à 105 minutes.

— Effet cholérétique plus faible.

— Action moins durable : 90 à 105 minutes.

3. 1-METHOXY 4-NAPHTOYL PROPIONATE DE DIETHANOLAMINE

Produit administré à 6 chiens aux doses de 10 à 100 mg par kg, par voie intraduodénale.

- Temps de latence nul.
- Effet cholérétique comparable.
- Durée d'action un peu plus courte (150 à 240 minutes).

4. PARAHYDROXY PHENYL SALICYLAMIDE

Administré par voie intraduodénale aux doses de 10 à 100 mg par kg à 10 chiens.

- Temps de latence nul ou très court (5 minutes).
- Effet cholérétique plus intense (pourcentage maximum d'augmentation du débit : 135 à 740 %).
- Action moins durable : 45 à 145 minutes.

5. DIVANILLYDENE CYCLOHEXANONE

Des doses de 5 à 50 mg par kg ont été administrées par voie intraduodénale à 5 chiens.

- Les doses de 5 à 20 mg par kg sont trop faibles et ne correspondent d'ailleurs pas à la posologie clinique.
- Avec la dose de 50 mg par kg, on obtient les résultats suivants :
 - Temps de latence court : 20 minutes.
 - Effet cholérétique important (pourcentage maximum d'augmentation du débit : 260 %).
 - Durée d'action courte : 75 minutes.

6. TRITHIO-PARA METHOXY PHENYL PROPENE

— Employé par voie I.M. aux doses de 1 à 5 mg par kg ; chez 5 chiens, ce produit a donné des résultats très inconstants.

Sur un seul des animaux, à la dose de 3 mg par kg, il a été possible d'observer une action cholérétique puissante, survenue après un temps de latence de 3 heures et qui a duré 3 heures, avec une augmentation maximum de débit biliaire de 300 %.

— Par voie duodénale et aux mêmes doses, ce produit n'a pas permis de mettre en évidence une action cholérétique.

ETUDE CLINIQUE

Les propriétés pharmacodynamiques du 1314 CB ont naturellement incité plusieurs auteurs à étudier l'action thérapeutique de ce produit dans certaines affections hépato-biliaires. Les observations que nous avons recueillies, outre qu'elles confirment chez l'homme la bonne tolérance observée chez l'animal, montrent l'intérêt que peut présenter l'administration de ce cholérétique, notamment dans l'ictère épidémique, les cholécystites, les symptômes d'insuffisance hépatique, certaines cirrhoses.

I - ICTERE EPIDEMIQUE

L'utilité des cholérétiques est discutée dans l'hépatite à virus au cours de la période d'état. Certes, les lésions cellulaires ne sont sans doute pas modifiées par un cholérétique. Mais la prolongation de l'ictère est souvent le fait d'une cholostase secondaire, comme tend à le montrer le succès fréquent des thérapeutiques de drainage dans les formes prolongées. Il est donc possible qu'un traitement cholérétique précoce puisse prévenir les phénomènes de cholostase surajoutés et ainsi diminuer la durée de l'ictère, sans avoir pour autant d'action sur les lésions cellulaires spécifiques.

Ce sont FERRAND et ROUMAGNAC qui ont recueilli les premières observations (*Journal de Médecine de Lyon*, 20 septembre 1956).

Les auteurs ont administré le cholérétique 1314 CB à la dose de 1 à 2 g pendant huit à quinze jours, à 50 malades choisis sur leur date d'entrée, sans tenir compte de l'aspect plus ou moins sévère de leur affection. Parallèlement, ils ont traité 80 malades par la thérapeutique habituelle, mais sans cholérétique. La comparaison a porté uniquement sur la durée de l'ictère.

Certes, il est difficile, comme le font remarquer les auteurs, de fixer à quelques jours près la durée d'évolution d'une affection aussi capricieuse. Mais si les chiffres peuvent être entachés d'une certaine erreur en valeur absolue, la comparaison de deux moyennes portant sur de nombreux cas reste valable, puisqu'ont été utilisés les mêmes critères et que les expérimentateurs étaient les mêmes.

Les résultats sont les suivants :

- Durée moyenne dans 80 cas traités sans 1314 CB. : 19 jours.
- Durée moyenne dans 50 cas traités avec 1314 CB : 15 jours.

Une réduction moyenne de quatre jours permet de conclure à l'effet très favorable du cholérétique, même en l'absence de tests scientifiques précis.

Par ailleurs, l'action diurétique du produit a été mise en évidence, à une période un peu plus avancée de l'évolution, le volume des urines s'élevant par échelons dans les jours suivant le début du traitement.

Les mêmes auteurs ont en outre remarqué que l'association vitamine B₁₂ + 1314 CB avait une action particulièrement favorable : l'évolution de 20 cas traités par cette association (1314 CB, 2 g par jour + vitamine B₁₂, 100 γ I.M. tous les deux jours), à l'exclusion de toute autre thérapeutique médicamenteuse, a été considérablement réduite puisque la durée moyenne de l'ictère a été de treize jours.

* *

OBSERVATION N° 4

La... Guy. Ictère infectieux bénin. Entre à l'hôpital le 20 septembre 1954. Début deux jours avant, après une période fébrile avec inappétence, nausées, asthénie.

- Ictère franc. Urines acajou. Selles décolorées.
- Ni hépato, ni splénomégalie.

Urines :

- Albumine : traces.
- Urobiline : ++++
- Sels biliaires : absence.
- Pigments : ++++

Sang :

- Hanger : ++++

Traitement :

1314 CB à l'exclusion de toute autre thérapeutique : 14 jours.

Le cinquième jour du traitement, élévation discrète de la diurèse de 0,800 l à 1,200 l. Décoloration nette des urines, recoloration des selles. Le quatorzième jour : guérison complète.

Urines :

- Albumine : 0.
- Urobiline : normale.
- Pigments biliaires : traces.

Sang :

- Bilirubine directe : 4,5 mg ‰.
- Cholestérol total : 2,20 ‰.
- Cholestérol estérifié : 1,62 ‰.
- Thymol-test = 20° Vernes.

CONCLUSIONS : Sous traitement par le 1314 CB seul, retour rapide de la sécrétion biliaire ; l'évolution semble avoir été écourtée.

OBSERVATION N° 5

Le... Roger, vingt et un ans.

Ictère infectieux bénin. Entre à l'hôpital le 21 septembre 1954. Début trois jours avant, après une période de fièvre, frissons, troubles digestifs de quelques jours.

- Ictère franc. Urines acajou. Selles mastic.
- Ni hépato, ni splénomégalie.

Urines :

- Albumine : traces
- Urobiline : ++++
- Sels biliaires : traces.
- Pigments biliaires : ++++

Sang :

- Hanger : ++++
- Cholestérol : non pratiqué.

Traitement :

Uniquement 1314 CB : 15 jours.

Le quatrième jour, décoloration des urines sans augmentation de la diurèse. Recoloration des selles.

Le huitième jour :

Urines :

- Urobiline : léger excès.
- Pigments biliaires : traces.
- Sels biliaires : absence.

Sang :

- Bilirubine directe : 3 mg ‰.
- Cholestérol total : 1,95 ‰.
- Cholestérol estérifié : 1,68 ‰.
- Thymol-test = 39° Vernes.

CONCLUSIONS : Sous traitement par le cholagogue seul, retour rapide de la sécrétion biliaire, évolution très courte.

OBSERVATION N° 10

S... Martin, vingt et un ans. Ictère infectieux bénin. Début par troubles digestifs. Le 20 octobre 1954, apparition de l'ictère d'intensité moyenne.

- Pas d'hépatomégalie. Rate palpable.
- Urines acajou. Selles décolorées.

Le 21 octobre :

Urines :

- Albumine : traces.
- Sucre : néant.
- Urobiline : ++++
- Pigments biliaires : ++++
- Sels biliaires : traces.

Sang :

- Urée : 0,16.
- Bilirubine directe : 36 mg.
- Cholestérol total : 1,55 g.
- Cholestérol estérifié : 0,50 g.
- Thymol-test = 22° Vernes.

Traitement :

- 1314 CB : 1 g par jour pendant 7 jours.
- Lobamine : 2 g pendant 23 jours.
- Hépatrol : injection de 1 ampoule pendant 3 jours.

Le 26 octobre : décoloration des urines, sans crise urinaire nette. Recoloration des selles. Régression presque totale de l'ictère.

Urines :

- Albumine : absence.
- Sucre : néant.
- Urobiline : ++ .
- Sels biliaires : néant.
- Pigments biliaires : néant.

Sang :

- Urée : 0,25.
- Bilirubine directe : 12 mg.
- Cholestérol total : 2,05.
- Cholestérol estérifié : 1,39.
- Thymol-test = 24° Vernes.
- Hanger : +++ .

CONCLUSIONS : Guérison très rapide d'un ictère infectieux bénin.

OBSERVATION N° 21

Lu... Guido, vingt-sept ans. Blessé d'Indochine. Hospitalisé en clinique pour appareillage. Apparition, le 5 novembre 1954, d'un ictère franc avec décoloration des matières, urines acajou, sans fièvre.

Le 8 novembre 1954 :

Urines :

- Albumine : traces.
- Urobiline : ++++
- Pigments biliaires : ++++
- Sels biliaires : traces.

Sang :

- Cholestérol total : 2,3 g.
- Bilirubine : 56 mg.
- Thymol-test = 30° Vernes.

Electrophorèse :

Elévation importante des α et β -globulines.

Traitement :

1314 CB : 1 g par jour pendant 12 jours.

Les selles se recolorent le 14 novembre, en même temps que les urines s'éclaircissent. L'ictère est presque disparu le 17 novembre.

Le 17 novembre 1954 :

Urines :

- Albumine : 0.
- Urobiline : ++.
- Pigments biliaires : +.
- Sels biliaires : 0.

CONCLUSIONS : Evolution courte d'un ictère infectieux bénin, traité par cholagogue 1314 CB.

OBSERVATION N° 24

Per... André, vingt ans. Après une semaine d'asthénie et d'anorexie, apparition le 7 novembre 1954 d'un ictère. Entré à l'hôpital le 10 novembre 1954. Ictère discret, urines foncées, selles décolorées, prurit discret. Bradycardie à 56.

Urines :

- Albumine : traces.
- Urobiline : ++++
- Pigments biliaires : ++++
- Sels biliaires : traces.

Sang :

- Urée : 0,25.
- Bilirubine : 70 mg.
- Cholestérol total : 1,45.
- Thymol-test = 20° Vernes.

Traitement :

1314 CB.

Décoloration des urines et recoloration des selles au huitième jour du traitement. L'ictère est presque disparu le quinzième jour.

Le 24 novembre 1954 :

Sang :

- Urée : 0,32.

- Cholestérol total : 1,90.
- Bilirubine : 12 mg.
- Thymol-test = 17° Vernes.

CONCLUSIONS : Evolution courte d'un ictère infectieux bénin, traité par cholagogue 1314.

OBSERVATION N° 28

Co... Jean-Paul. Ictère infectieux bénin à forme habituelle.

Le 23 janvier 1955 :

Urines :

- Albumine : 0,25.
- Pigments biliaires : ++++
- Sels biliaires : 0.
- Urobiline : ++++

Sang :

- Urée : 0,35.
- Cholestérol total : 1,70.
- Cholestérol estérifié : 1,50.
- Bilirubine : 20 mg.
- Thymol-test = 26° Vernes.

Traitement :

1314 CB : 1,5 g pendant 21 jours.

Dès le quatrième jour, reprise de la diurèse qui passe de 500 cm³ à 1.500 cm³.
Recoloration des selles le dixième jour. Décoloration des urines le douzième jour.

Le 4 février 1955 :

Urines :

- Albumine : 0.
- Pigments biliaires : 0.
- Urobiline : normale.

Sang :

- Urée : 0,45.
- Cholestérol total : 2,25.

- Cholestérol estérifié : 1,78.
- Bilirubine : 4 mg.
- Thymol-test = 16° Vernes.

CONCLUSIONS : Guérison en dix jours. Reprise de la diurèse le quatrième jour.

OBSERVATION N° 30

Sp... Henri, vingt-quatre ans. Ictère infectieux bénin.

Le 5 février 1955 :

Urines :

- Albumine : traces.
- Urobiline : ++++
- Pigments biliaires : ++++
- Sels biliaires : 0.

Sang :

- Cholestérol total : 1,50.
- Bilirubine : 28 mg.
- Urée : 0,30.
- Thymol-test = 4°5 Vernes.

Traitement :

1314 CB : 1,5 g par jour pendant dix jours.

Dès le début, les urines sont à 1,300 l en moyenne et s'y maintiennent. Elles se décolorent vers le septième jour, en même temps que les selles deviennent plus foncées.

Guérison le neuvième jour.

Le 15 février 1955 :

Urines :

Normales.

Sang :

- Bilirubine : 5 mg.

CONCLUSIONS : Guérison rapide d'un ictère infectieux bénin traité uniquement au cholagogue 1314 CB.

OBSERVATION N° 32

Les... Michel, vingt ans. Ictère apparu après huit jours d'inappétence, asthénie, de douleurs épigastriques. Ictère modéré. Bradycardie à 60. Foie débordant de un travers de doigt, sensible. Selles décolorées. Urines foncées.

Urines :

- Albumine : traces.
- Urobiline : ++++
- Pigments biliaires : ++++
- Sels biliaires : absence.

Sang :

- Bilirubine : 18 mg.
- Cholestérol total : 2,10.
- Cholestérol estérifié : 0,98.
- Thymol-test = 25° Vernes.

Traitement :

1314 CB : 1,5 g par jour pendant huit jours. Dès le sixième jour, urines nettement plus claires. Selles colorées.

Sort par guérison le neuvième jour.

OBSERVATION N° 39

Co... Maurice, trente-deux ans. Coloration peu intense des téguments. Bilirubinémie à 18 mg. Selles décolorées.

Urines :

- Acajou.
- Pigments biliaires : ++++
- Urobiline : ++++
- Diurèse à l'entrée : 700 cm³ par vingt-quatre heures.

Traitement :

1314 CB : 1,5 g par jour.

Ascension rapide et progressive du débit urinaire qui atteint 1.700 cm³ cinq jours après. L'ictère a disparu le sixième jour.

II - CHOLECYSTITES

Dans son expertise concernant le produit 1314 CB, le Docteur GAJDOS rapporte 10 cas de cholécystite aiguë ou chronique, calculieuse ou non, chez lesquels le produit a été administré à la dose de 1 à 1,5 g par jour.

Dans tous les cas, le médicament s'est montré dépourvu de toute action toxique, son administration a souvent été suivie d'une amélioration nette des signes cliniques et biologiques.

OBSERVATION N° 12

Mme V... Cholécystite chronique en poussée douloureuse. Etat nauséux. Signe de Murphy positif. Cholécystographie : pas de calcul, vésicule atone.

Prise de 1,5 g de 1314 CB par jour, pendant deux semaines. Atténuation nette du symptôme douloureux. Disparition des nausées.

Examens de laboratoire :

	<i>Avant traitement</i>	<i>Après traitement</i>
Bilirubinémie	30 mg	25 mg
Urée sanguine	0,28 g	0,28 g
Globules rouges	3.800.000	3.900.000
Globules blancs	5.500	6.000
Hémoglobine	76 %	75 %
Formule sanguine	normale	normale

OBSERVATION N° 15

M. B... Cholécystite chronique. Région vésiculaire très douloureuse à la palpation avec inhibition respiratoire et nausée provoquée. Cholécystographie négative. 1,5 g de 1314 CB par jour, pendant trois semaines.

Diminution nette de la sensibilité vésiculaire.

Baisse importante de la bilirubinémie.

Examens de laboratoire :

	<i>Avant traitement</i>	<i>Après traitement</i>
Bilirubinémie	40 mg	18 mg
Urée sanguine	0,32 g	0,30 g
Globules rouges	4.000.000	4.150.000
Globules blancs	4.600	5.200

Formule sanguine et taux d'hémoglobine inchangés.

OBSERVATION N° 16

Mme D... Cholécystite aiguë. Etat subfébrile. Subictère. Douleur à la palpation de la région vésiculaire, point douloureux paravertébral droit dans le dixième espace intercostal.

Un gramme et demi de 1314 CB pendant trois semaines. Amélioration clinique nette pendant le traitement. La douleur vésiculaire diminue et le subictère disparaît.

Examens de laboratoire :

	<i>Avant traitement</i>	<i>Après traitement</i>
Bilirubinémie	46 mg	20 mg
Urée sanguine	0,36	0,34
Globules rouges	3.800.000	4.000.000
Globules blancs	6.000	6.200

Formule sanguine et taux d'hémoglobine inchangés.

OBSERVATION N° 10

M. O... Douleurs dans l'hypochondre droit. A la palpation, douleur provoquée dans la région vésiculaire avec inhibition respiratoire. Langue saburrale, état nauséux.

Un gramme et demi par jour de 1314 CB pendant quinze jours.

Examens de laboratoire :

	<i>Avant traitement</i>	<i>Après traitement</i>
Bilirubinémie	52 mg	16 mg
Urée sanguine	0,45 g	0,42 g

Pas de modification de nombre des globules rouges et blancs, de la formule sanguine et du taux d'hémoglobine.

Disparition des douleurs et de l'état nauséux.

III - INSUFFISANCE HEPATIQUE

On groupe sous ce terme divers troubles qui, en dehors des grandes affections du foie, accompagnent un mauvais fonctionnement hépatique, tels que :

— Intolérance à l'égard de certains aliments ; digestions pénibles, appétit capricieux ; état saburral, surtout au réveil ; nausées sans raisons gastriques apparentes, constipation fréquente, parfois coupée de débâcles diarrhéiques.

— Douleurs épigastriques sans périodicité ni horaires fixes, douleurs au niveau du rebord costal droit, ainsi que certaines algies à distance (épaule droite, base droite du cou).

— Troubles cutanés tels que subictère au niveau des conjonctives, parfois prurit.

— Manifestations circulatoires avec tendance aux hémorragies.

— Troubles nerveux : somnolence, vertiges perdant la digestion ; surtout migraines fréquentes, avec vomissements.

Administré à des malades présentant certains de ces troubles, le 1314 CB a permis d'obtenir de nettes améliorations dans la majorité des cas.

Les observations ci-après ont été recueillies :

— les 4 premières par M. le Professeur agrégé VACHON ;

— les suivantes par MM. les Docteurs FERRAND et ROUMAGNAC.

OBSERVATION N° 1

Mme T..., quarante-quatre ans, se présente à la consultation le 11 avril 1957 pour douleurs épigastriques.

— Salpingectomie droite et appendicectomie en 1938.

— Cure de hernie en 1943.

— En 1955, ménopause thérapeutique par rayons X en raison de métrorragies.

L'affection actuelle remonte à plusieurs mois, depuis lesquels la malade se plaint de douleurs épigastriques, sans irradiations et sans horaires fixes. Ces douleurs ne sont pas calmées par l'ingestion alimentaire.

La malade accuse en outre une constipation habituelle, des nausées au réveil, de la céphalée en période digestive. Ces troubles sont aggravés par l'ingestion d'œufs et de choux.

Amaigrissement de 5 kg depuis un an.

La malade n'a jamais eu d'ictère.

En résumé, tableau d'insuffisance hépatique, sans suspicion clinique de lithiasé ni d'ulcère. Un contrôle radiologique est néanmoins pratiqué et ne révèle aucun signe de l'une ou l'autre de ces affections.

Traitement :

On prescrit 0,50 g de 1314 CB à chacun des deux principaux repas.

Le 3 juin 1957, la malade revue après huit semaines de traitement, est nettement améliorée. Elle n'a plus de nausées. Les céphalées sont rares et plus discrètes. Elle a pu reprendre son travail normalement.

Il persiste seulement une constipation opiniâtre avec un point douloureux de l'angle colique.

OBSERVATION N° 2

N... Lucienne, vingt-trois ans, est vue en consultation le 28 mars 1957 pour migraines.

— Mère asthmatique. Huit frères et sœurs en bonne santé.

— Régulée depuis l'âge de seize ans. Règles prolongées et douloureuses (huit jours).

— Urticaire jusqu'à l'âge de quatorze ans.

— Les migraines ont débuté dans l'enfance. Elles surviennent presque chaque jours après le repas de midi.

— Depuis l'âge de quinze ans : crises hépatiques avec anorexie, asthénie, nausées, parfois suivies de vomissements bilieux.

— Température à 38° lors de certaines crises. Parfois celles-ci sont accompagnées de subictère et de selles décolorées (la malade n'a pas remarqué si ses urines étaient plus foncées).

— Ses crises hépatiques se renouvellent tous les trois ou quatre mois, sont déclenchées par des prises d'aliments gras, du lait, des œufs, du chocolat.

— A signaler encore des douleurs épigastriques post-prandiales précoces, sans périodicité.

— La dernière crise hépatique remonte à un mois et s'est accompagnée d'un peu de fièvre et de décoloration des selles.

Examen clinique négatif. T.A. 14-8.

Examen radiologique de la vésicule : montre une opacification normale de celle-ci, sans calculs visibles.

Traitement :

Outre un régime, on prescrit 1,50 g de 1314 CB par jour (0,50 à chacun des trois repas).

La malade est revue le 13 mai : depuis le début du traitement, elle n'a pas présenté de crise de foie et ses migraines, qui étaient presque quotidiennes, ont disparu.

On continue le 1314 CB une semaine sur deux : 0,50 g à chacun des deux principaux repas.

OBSERVATION N° 3

C... Alphonse, quarante-sept ans, vient consulter le 13 février 1957 pour des douleurs sous-costales droites.

— Purpura des membres inférieurs en 1955.

— En octobre 1956, ictère par hépatite aiguë, probablement à virus (ictère de la seringue).

Depuis cette affection, persistance d'un point douloureux sous-costal droit, sans autres troubles associés.

Traitement :

On prescrit quinze jours de déhydrocholate de sodium, puis quinze jours de 1314 CB.

Le malade est revu après un mois : il se déclare très amélioré de ses douleurs sous-costales, et l'effet a été plus marqué avec le 1314 CB que pendant la période où il prenait le déhydrocholate de sodium.

OBSERVATION N° 4

Mme X..., soixante-trois ans. Grande névropathe. Manifestation à type d'insuffisance hépatique, sans migraine. Intolérance aux œufs et aux graisses.

— Troubles dyspeptiques. Bouffissure du visage.

— Etat nauséeux. Constipation.

A reçu précédemment de nombreux traitements, sans qu'aucun d'eux n'ait entraîné une amélioration bien nette.

Traitement :

On prescrit 1,5 g de 1314 CB par jour, dix jours par mois.

La malade est revue au bout de quatre mois : elle se déclare très améliorée. Elle ne présente plus la bouffissure du visage que l'on avait observée. Disparition des flatulences et de l'état saburral de la langue. Tolérance parfaite du médicament.

OBSERVATION N° 38
(FERRAND et ROUMAGNAC)

Mme P..., quarante-deux ans. Petits troubles digestifs : inappétence, digestions lourdes, petites céphalées, asthénie. Pas de signes d'insuffisance hépatique nets.

Traitement :

1314 CB : 1 g par jour pendant huit jours.

Bien supporté. Légère amélioration de l'appétit, disparition des céphalées.

OBSERVATION N° 43

R..., vingt-sept ans. Petits troubles digestifs d'origine hépato-biliaire, anorexie, renvois désagréables, état nauséux le matin, constipation.

Traitement :

1314 CB : 1 g par jour.

Huit jours après, disparition des signes anormaux ; signale une diarrhée au deuxième jour du traitement.

OBSERVATION N° 45

D... Jean, trente-six ans. Vient consulter pour des céphalées post-prandiales, digestion pénible. Rien à l'examen clinique, sauf une région vésiculaire sensible au palper, une langue saburrale, des sclérotiques légèrement jaunâtres.

Traitement :

1314 CB : 0,50 g, deux fois par jour. Très bon résultat, disparition à peu près complète des céphalées, digestion plus facile. Le traitement est continué quinze jours. Depuis, les céphalées ne se reproduisent que rarement.

OBSERVATION N° 46

Mme C... Yvonne, trente-quatre ans. Dystonie biliaire probable. Douleurs discrètes de la région vésiculaire, se répétant fréquemment. Intolérance aux corps gras. Céphalées post-prandiales.

Traitement :

1314 CB : 0,75 g par jour. Amélioration des céphalées. Pas de douleurs vésiculaires provoquées, mais selles diarrhéiques dès le deuxième jour qui persistent et font interrompre le traitement le cinquième jour.

OBSERVATION N° 49

L... Philippe, dix ans. Amené en consultation par sa mère, parce que, depuis quelque temps, il a perdu l'appétit, a maigri de 1 kg.

Examen : langue saburrale, pas d'ictère, mais teint jaunâtre. Examen clinique négatif. On n'a pas remarqué d'anomalie des urines, ni des selles.

Traitement :

1314 CB : 0,50 g deux fois par jour pendant huit jours. Régime. En fin de traitement, reprise de l'appétit.

OBSERVATION N° 50

Br... Jean-Pierre. Etat migraineux depuis une dizaine de jours. Examen clinique négatif. Langue un peu saburrale.

Traitement :

1314 CB : 0,75 g par jour pendant huit jours. Amélioration nette. Les céphalées ne surviennent plus que par intermittence, moins intenses.

OBSERVATION N° 51

C..., trente et un ans. Anorexie, fatigue générale, langue saburrale, région vésiculaire douloureuse au palper.

Traitement :

1314 CB : 1 g par jour. Diarrhée et coliques violentes le deuxième jour. Réduction à 1 comprimé par jour. Bien supporté. Amélioration.

OBSERVATION N° 64

G..., cinquante et un ans. Depuis plusieurs années, lenteur des digestions, lourdeurs post-prandiales, souvent accompagnées de vomissements bilieux. Constipation. Langue saburrale. Foie débordant de deux travers de doigt.

Sang :

- Urée : 0,30.
- Cholestérol : 2,25 g.

Urines :

- Sels et pigments biliaires : 0.
- Urobiline : normale.

Traitement :

Traité à partir du 20 mai 1954 par 1 g par jour de 1314 CB. Amélioration subjective manifeste. Disparition des vomissements. Un nouveau dosage du cholestérol le 16 juin : 1,65 g.

* *

IV - CIRRHOSES

L'état favorable que peut avoir le 1314 CB sur l'évolution d'une cirrhose est particulièrement mis en évidence dans l'observation suivante, recueillie dans le service du Professeur agrégé VACHON.

OBSERVATION N° 5

Mme B..., cinquante-cinq ans. Hospitalisée le 8 janvier 1957 pour cirrhose hypertrophique avec ictère et épistaxis fréquents. Mariée, deux enfants de douze et quinze ans; deux enfants mort-nés. A été bien réglée de quatorze à quarante-cinq ans. Avoue boire un litre de vin par jour. Depuis un an, accuse des insomnies avec rêves professionnels; depuis six mois, épistaxis fréquents, pituites matinales, puis ictère progressif avec prurit, anorexie et asthénie.

A l'entrée, état général médiocre. Température subfébrile. Foie débordant de 6 travers de doigt, assez dur. Très légère ascite (signe du flot). Tachycardie à 1/20. T.A. 12-6,5. Signe du lacet négatif. Pas de signe polynévritique. Pas d'œdème des membres inférieurs.

- Bilirubine directe : ++
- Bilirubinémie totale : 16 U.V. D.B.
- Urée sanguine : 0,20. Prothrombine : 63 %.
- Protéines totales : 64. Sérines : 32. Globulines : 32.
- Rapport sér./glob. = 1.

— Mac Lagan : 9. Hanger : +++

— B.W. : négatif.

En résumé : hépatite avec ascite modérée et ictère. Température subfébrile, sans infection évidente. Diurèse modérée.

Traitement :

Diamox, Δ -cortisone. Le 21 février, on a l'impression que l'ictère s'est un peu accentué après avoir passagèrement diminué. Diurèse assez médiocre.

Le 23 avril : la malade qui avait complète déjàuni, il y a à peu près un mois, refait depuis huit jours, après un épisode fébrile à 39°, un ictère dont l'étiologie reste discutable (hépatite virale, virus de la seringue ?).

Le 4 juin : ictère assez foncé, mais diurèse suffisante. Pas de signes nerveux de grande insuffisance hépatique.

— Bilirubine directe : ++

— Bilirubine totale : 25 U.V. D.B.

On prescrit 1,50 g de 1314 C.B. par jour, sans changer par ailleurs quoi que ce soit au traitement.

Le 11 juin 1957 : urines plus abondantes et claires.

— Bilirubine directe : 0.

— Bilirubine totale : 1,3 U.V. D.B.

Le 12 juin 1957 : diarrhée. Arrêt du 1314 C.B.

Le 14 juin 1957 : urines à nouveau rares (500 cm³) et foncées. On reprend le 1314 C.B. à 0,50 g, 1 g, 1,50 g par jour. La diarrhée qui ne réapparaît pas était sans rapport avec ce médicament.

Le 19 juin 1957 :

— Bilirubine directe : 0.

— Bilirubine totale : 5,2 U.V. D.B.

— Urines remontées de 500 à 1.700 cm³.

Début juillet, la malade est très améliorée : l'ictère est guéri. Elle reprend des forces et de l'appétit.

Le Docteur GAYDOS a, de son côté, administré le produit 1314 CB à des malades présentant un gros foie éthylique.

Un de ces malades a présenté des signes d'intolérance caractérisés par une urticaire généralisée disparaissant rapidement après arrêt du traitement (obs. n° 21).

Dans les autres cas, le traitement a été parfaitement supporté, mais les résultats sont moins nets. On a pu noter toutefois une amélioration de l'état digestif.

* *

V - SPIROCHETOSE ICTERO-HEMORRAGIQUE

Le 1314 CB a été administré à un seul malade.

OBSERVATION N° 28

(Docteur GAJDOS)

M. D... 4 comprimés par jour, pendant dix jours. L'ictère baisse rapidement. Chute de la bilirubinémie.

Examens de laboratoire :

	<i>Avant traitement</i>	<i>Après traitement</i>
Bilirubinémie	62 mg	12 mg
Urée sanguine	0,65 g	0,28 g
Globules rouges	3.700.000	3.900.000
Globules blancs	7.800	7.200
Poly. neutro.	60 %	72 %
Poly. éosino.	2 %	1 %
Lymphocytes	33 %	24 %
Grands mono.	5 %	3 %
Hémoglobine	75 %	76 %

* *

Pour terminer cette série d'observations, nous en citerons trois, recueillies par les Docteurs LENOIR et PARNET, qui revêtent une importance particulière, car elles ont la valeur d'une expérience physiologique : chez deux malades opérés de cholécystectomie et chez un autre, opéré de cholécystostomie, l'écoulement biliaire par le drain opératoire a été mesuré, puis les malades ont été soumis à l'action du produit 1314 CB.

Les résultats de ces observations sont consignés dans les courbes ci-jointes.

On peut noter que :

- l'augmentation nette de l'excrétion biliaire se produit dans les vingt-quatre heures qui suivent le début du traitement ;
- l'excrétion revient à son taux antérieur dès l'interruption de la médication, ce qui prouve qu'il n'y a pas d'effet accumulatif ;
- le 1314 CB ne semble pas avoir d'action sur la vésicule, la courbe obtenue dans l'observation de cholécystostomie étant superposable à celles des observations de cholécystectomie.

OBSERVATION N° 1

(Graphique 14)

Cholécystectomie chez une femme de quarante-six ans, le 18 avril 1955, avec mise en place d'un drain de Kehr jusqu'au 30 avril.

Accroissement notable de l'écoulement biliaire sous l'effet de 1 g de 1314 CB. Le produit a été très bien supporté.

OBSERVATION N° 2

(Graphique 15)

Mme B..., vingt-six ans. Cholécystectomie le 24 mars 1955 pour lithiase vésiculaire. Ablation d'une vésicule douloureuse bourrée d'une trentaine de calculs.

Il semble s'établir une cholérèse maximum après l'intervention. Cholérèse qui décroît spontanément.

Le rétablissement de cholérèse maximum a exigé une dose de 2,5 g/jour (1 g/jour dans l'observation précédente) et l'effet ne s'accroît pas si on augmente cette posologie.

L'action du médicament cesse immédiatement après sa suppression.

OBSERVATION N° 3

(Graphique 16)

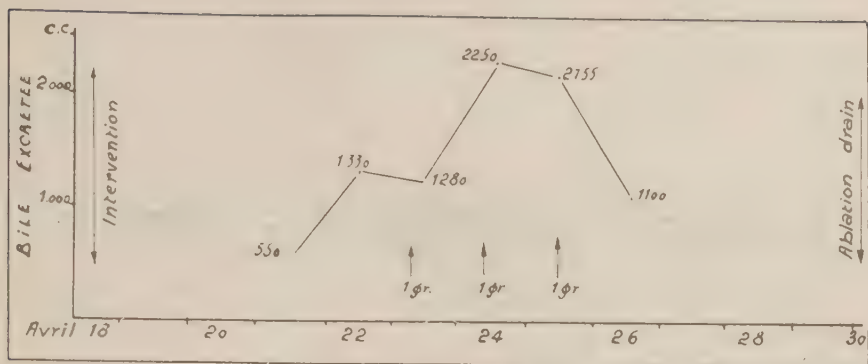
Mme M..., cinquante-six ans. Cholécystostomie le 12 octobre 1954 pour crises vésiculaires douloureuses avec vomissements et décoloration des selles, sans ictère, survenant à intervalles de plus en plus courts depuis deux ans.

La dose de 1 g par jour s'est montrée insuffisante à rétablir la cholérèse ; il faut signaler que celle-ci avait été quelque peu « forcée » par l'administration de sels biliaires pendant les jours qui ont suivi l'intervention (du 22 octobre au 2 novembre).

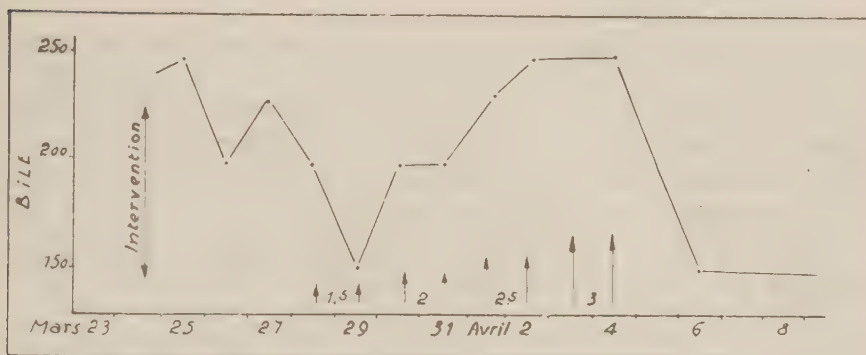
Action manifeste de la dose de 1,50 g par jour, sans effet accumulatif.

L'épuisement éventuel n'a pu être étudié après cette dose, en raison du départ de la malade.

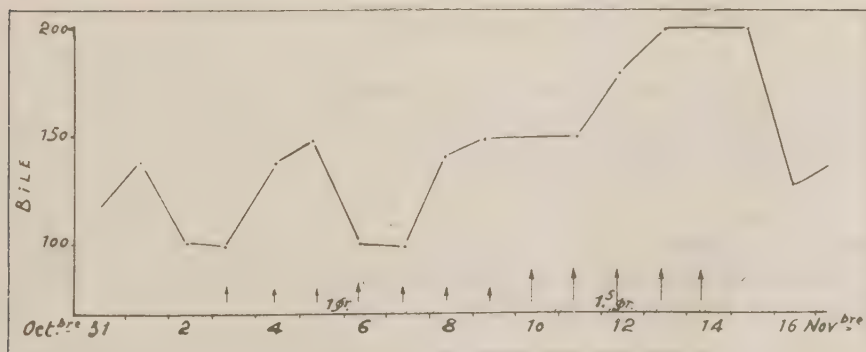
Cette courbe est à peu près superposable à celles des observations précédentes de cholécystectomies : on peut en conclure que l'action n'intéresse pas la vésicule.



GRAPHIQUE 14 (obs. n° 1)



GRAPHIQUE 15 (obs. n° 2)



GRAPHIQUE 16 (obs. n° 3)

INDICATIONS THERAPEUTIQUES — POSOLOGIE

De l'étude des observations précédentes, on peut résumer ainsi les indications et la posologie du produit :

— *Ictère infectieux.*

— Il apparaît dans l'ensemble que le produit raccourcit la durée de l'ICTÈRE.

Il tend à provoquer le retour rapide de la sécrétion biliaire, marquée par la recoloration des selles et la décoloration des urines.

Il a souvent une action diurétique.

Il est toujours très bien supporté.

Dans les formes sévères de cette affection, imposant une thérapeutique plus active, il peut avec avantage lui être associé.

— *Le 1314 CB* donne également de bons résultats dans les troubles fonctionnels caractéristiques d'insuffisance hépatique, tels que :

— Intolérances alimentaires.

— Anorexie.

— Nausées, vomissements.

— Constipation.

— Migraines d'origine hépatique.

— Des résultats favorables ont également été observés dans certaines cholécystites, certaines cirrhoses, ainsi que dans un cas de spirochétose ictéro-hémorragique.

— La posologie optima est de 1 à 2 g par jour, absorbées par doses fractionnées, de préférence une demi-heure avant les repas. Lorsqu'une cure d'entretien prolongée s'avère nécessaire, cette posologie peut être ramenée à 0,50 g par jour.

CONCLUSIONS

I. — Le triméthoxy-4-2'-4' chalcone (1314 CB) est une substance de synthèse dont la toxicité aiguë ou chronique est extrêmement faible.

II. — Les expériences sur l'animal ont permis d'établir d'une façon nette l'action cholérétique du produit. Chez les chiens à vésicule exclue, on assiste sous l'effet du produit à une augmentation quantitative du débit de bile ainsi qu'à une augmentation de sa teneur en pigment. Cette action se manifeste à des doses s'échelonnant de 0,5 à 10 mg/kg par voie intramusculaire, et de 5 à 20 mg/kg par voie intraduodénale, mais n'est pas rigoureusement proportionnelle à la dose utilisée : il semble exister une dose seuil.

L'hypersécrétion apparaît après un temps de latence de 90 à 150 minutes. L'effet obtenu est durable (plusieurs heures).

Chez le lapin, l'action cholérétique est plus faible.

III. — On note, parallèlement à l'effet cholérétique, une forte action diurétique. Cette action diurétique est retrouvée chez le lapin.

IV. — Chez les animaux en expérience, on n'a noté aucun effet apparent sur les diverses fonctions de la vie végétative.

V. — Chez l'homme, des observations cliniques ont permis de mettre en évidence l'effet cholérétique du produit, effet comparable à celui obtenu chez le chien. Il ne semble pas y avoir d'effet cholécystokinétique.

VI. — Le produit 1314 CB est en général parfaitement toléré par les malades. Aucun effet nocif sur le système hématopoïétique et sur le rein n'a été noté.

L'effet laxatif, noté parfois, peut obliger à réduire les doses.

Deux réactions d'intolérance seulement ont été rapportées, caractérisées par l'apparition d'une urticaire, cédant d'ailleurs rapidement après l'arrêt du traitement.

VII. — Les indications du produit 1314 CB sont celles de la médication cholérétique.

Il a donné à ce titre d'intéressants résultats dans le traitement de l'ictère épidémique, ainsi que dans les petits troubles d'insuffisance hépatique et les migraines.

On a noté également son action favorable dans certaines cholestites, ainsi que sur l'évolution de certaines cirrhoses.

Ce médicament mérite, de ce fait, d'être considéré comme un bon adjuvant de la médication hépatique.

Vu, le Doyen :
BINET

Vu, le Président de Thèse :
DE GENNES

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

Encyclopédie Médico-Chirurgicale (Thérapeutique).

Commission des Essais de Médicaments.

Journal de Médecine de Lyon, 20 septembre 1956.

LECLERC (Dr H.). — Les légumes de France.

Les Monographies Médicales (Médicaments du foie).

